

2 Ej. 1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**SINTESIS DE COMPUESTOS ANALOGOS DE  
ASARONA CON POSIBLE ACTIVIDAD  
HIPOCOLESTEROLEMIANTE**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

**TESIS MANCOMUNADA**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A N:**

**ALEJANDRA ACEDO PORTILLO**

**GOZOS DALILA PEÑA GUZMAN**

**MEXICO, D. F.**

**1984**



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.

# I N D I C E

	PAGINA
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES TEORICOS.....	3
PARTE EXPERIMENTAL.....	24
ESPECTROS.....	47
DISCUSION.....	77
RESULTADOS.....	85
CONCLUSIONES.....	86
BIBLIOGRAFIA.....	87

## **I N T R O D U C C I O N**

El objetivo de este trabajo, fué el de sintetizar compuestos con estructura semejante a la asarona, y determinar su posible actividad como hipocolesterolemiante, en base a los siguientes hechos:

Los niveles de colesterol en plasma, pueden verse alterados por algunos factores; una elevación de colesterol en plasma es un reflejo de una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas.

La hipercolesterolemia, es una hiperlipoproteinemia que puede ser causa de enfermedades tan importantes como la aterosclerosis; ya que se ha encontrado que altos niveles de colesterol en plasma, conducen a una gran propensión a esta enfermedad; la cual, ocupa uno de los primeros lugares como causa de muerte en nuestro país.

Entre las sustancias a las cuales se les ha determinado una gran actividad hipocolesterolemiante, se encuentran los estrógenos, pero debido a sus efectos secundarios no son considerados como los fármacos de elección.

Se han realizado experimentos, sintetizando análogos de los estrógenos o sus metabolitos, tratando de eliminar al máximo sus efectos estrogénicos y aumentando su actividad hipocolesterolemiante.

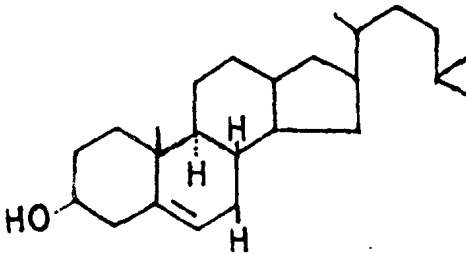
En los estudios realizados con estrógenos, se han obtenido resultados que permiten suponer que la actividad hipocolesterolemiante de éstos, radica en alguno de sus productos de biotransformación metabólica, y no a los estrógenos mismos.

La asarona, que ha sido aislada de *Gutteria gaumeri* (elementum), ha mostrado una elevada actividad hipocolesterolemia; y debido a su relación estructural con los estrógenos, se ha supuesto que puede tener una estructura similar a la de los metabolitos de éstos, responsables de la actividad hipocolesterolemia

**A N T E C E D E N T E S**

**T E O R I C O S**

El colesterol, es el más abundante esterol en tejidos y fluidos humanos, el término esterol, describe a los lípidos alcohólicos que incluyen en su estructura molecular el esqueleto tetracíclico del ciclopentanoperhidrofenantreno (1), suele encontrarse con frecuencia tanto esterificado como libre. Figura No. 1.



COLESTEROL  
FIGURA No.1

En los mamíferos, este es el único esterol que se encuentra asociado con ácidos grasos de cadena larga (2); aproximadamente dos terceras partes del colesterol en plasma existe de esta manera, estos ésteres del colesterol son formados entre el alcohol libre y la fosfatidil colina (1).

Aunque la estructura del colesterol es compleja, la biosíntesis de la molécula total es formada por unidades relativamente simples de acetilo.

El hígado, la piel, glándulas adrenales, gónadas, intestino, y eventualmente la aorta; pueden llevar a cabo esta biosíntesis; se ha encontrado que el hígado produce 1.5 g. al día, y todos los otros tejidos juntos producen 0.5 g. al día (1). Experimentos in vitro, han demostrado que los tejidos más activos



para la biosíntesis del colesterol son el hígado, el intestino y la piel (3).

El tracto intestinal, forma la mayor vía para la excreción del colesterol, y la mayor parte de sus productos metabólicos, que aparecen finalmente en las heces como ácidos esteroidales fecales, coprostanol y esteroides fecales (4); también el colesterol circulante puede ser eliminado a través de su conversión en el hígado a sales biliares; o la formación de un complejo molecular entre el colesterol y las sales biliares, lo cual, facilita la excreción del colesterol a través de la bilis (1); otra vía de eliminación, es la piel, por la que se pierden aproximadamente 100 mg. por día de manera constante a través de la grasa de la piel (4).

Se han realizado muchos estudios sobre los órganos ricos en colesterol, entre los cuales se pueden mencionar: Las glándulas adrenales, sistemas reproductivos, sistema nervioso, la retina, vasos sanguíneos, músculos y piel (4).

La hiperlipidemia, es un término general para designar concentraciones anormales elevadas de lípidos en la sangre, refleja cambios en la concentración de lipoproteínas. El colesterol, los triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos libres son insolubles en agua, ellos circulan en el plasma como parte de complejos de proteínas (lipoproteínas), esto imparte la solubilidad en agua a las fracciones lipídicas.

Las lipoproteínas, están estrechamente interrelacionadas metabólicamente, pero su aterogenicidad varía considerablemente. Así, el diagnóstico de hiperlipidemia debe basarse en la

amente 60 % de triglicéridos formados en el hígado a partir de carbohidratos, y 15 % de colesterol; son las encargadas de aportar el colesterol necesario para la formación de las membranas celulares. Las partículas HDL (alfa-lipoproteínas, lipoproteínas de alta densidad), están formadas aproximadamente por el 20 % de colesterol y 5 % de triglicéridos, son las encargadas de transportar el colesterol al hígado donde es degradado y excretado en la bilis en forma de ácidos biliares o esteroides neutros. Los psilomicrones, son lipoproteínas que contienen sobre el 90 % de triglicéridos y menos del 5 % de colesterol en peso (7, 8).

Los niveles de colesterol en suero, son afectados por una gran variedad de factores; generalmente, altos niveles de colesterol en plasma pueden ser un reflejo de altos niveles de LDL, que tal vez es causado por un efecto inherente en el metabolismo de las proteínas, por desordenes en el sistema endócrino, en el hígado, o un disturbio renal; bajos niveles de colesterol en plasma, pueden reflejar una inherente deficiencia de LDL, HDL o de ambas, también pueden reflejar un deterioro en la función hepática. Desafortunadamente, los factores que regulan los niveles de LDL y HDL en el plasma no han sido identificados, por lo que las causas específicas que producen altos niveles de colesterol en el plasma son aún desconocidos (1).

Un gran número de condiciones fisiológicas y patológicas pueden aumentar los niveles de colesterol sanguíneo, entre las cuales se pueden encontrar: La edad avanzada, ingestión de lecitina del huevo, hepatitis avanzada, diabetes mellitus e hipoti-

amente 60 % de triglicéridos formados en el hígado a partir de carbohidratos, y 15 % de colesterol; son las encargadas de aportar el colesterol necesario para la formación de las membranas celulares. Las partículas HDL (alfa-lipoproteínas, lipoproteínas de alta densidad), están formadas aproximadamente por el 20 % de colesterol y 5 % de triglicéridos, son las encargadas de transportar el colesterol al hígado donde es degradado y excretado en la bilis en forma de ácidos biliares o esteroides neutros. Los quilomicrones, son lipoproteínas que contienen sobre el 90 % de triglicéridos y menos del 5 % de colesterol en peso (7, 8).

Los niveles de colesterol en suero, son afectados por una gran variedad de factores; generalmente, altos niveles de colesterol en plasma pueden ser un reflejo de altos niveles de LDL, que tal vez es causado por un efecto inherente en el metabolismo de las proteínas, por desórdenes en el sistema endócrino, en el hígado, o un disturbio renal; bajos niveles de colesterol en plasma, pueden reflejar una inherente deficiencia de LDL, HDL o de ambas, también pueden reflejar un deterioro en la función hepática. Desafortunadamente, los factores que regulan los niveles de LDL y HDL en el plasma no han sido identificados, por lo que las causas específicas que producen altos niveles de colesterol en el plasma son aún desconocidos (1).

Un gran número de condiciones fisiológicas y patológicas pueden aumentar los niveles de colesterol sanguíneo, entre las cuales se pueden encontrar: La edad avanzada, ingestión de lecitina del huevo, hepatitis avanzada, diabetes mellitus e hipoti-

roidismo (9).

La tiroides, es la glándula endócrina más importante encargada del control del metabolismo del colesterol; la hipercolesterolemia, es invariablemente una consecuencia de la hiposecreción de la tiroides, en cambio la hipocolesterolemia resulta de la hipersecreción de esta glándula (9). El incremento de los niveles de colesterol en plasma de personas hipotiroideas, es asociado con un aumento de los niveles de LDL y una disminución de los niveles de HDL (1).

La hepatitis, produce un aumento de colesterol en el suero, pero cuando la enfermedad es más severa, los niveles bajan, probablemente, porque disminuye la síntesis por el daño o la muerte de las células hepáticas; en personas que tienen obstruidos los ductos biliares, la excreción del colesterol en el intestino vía la bilis se reduce, ocurre un consumo anormal de lipoproteínas y otros lípidos, esto, puede resultar en una marcada hipercolesterolemia, la interferencia mecánica del flujo de colesterol que contiene la bilis, es solo una parte de la explicación para la elevación del colesterol en el suero.

En el síndrome nefrótico, hay un aumento de lípidos en el suero, el incremento es causado por elevados niveles de VLDL o de VLDL y LDL juntas; además, se han observado elevados niveles de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos en este tipo de trastornos.

La diabetes mellitus (ausencia efectiva de insulina), está asociada con la hipercolesterolemia y la hipertrigliceremia; en

la diabetes incontrolada, aumenta grandemente la concentración de lípidos, un adecuado tratamiento para esta enfermedad puede volver el colesterol a sus niveles normales.

Además, estados de tensión emocional han mostrado desviaciones marcadas de colesterol en el suero de algunos individuos.

Las sales biliares, no requieren colesterol para su formación, pero pueden formar complejos moleculares con éste, lo que facilita la excreción del colesterol a través de la bilis; si el complejo molecular entre el colesterol y las sales biliares es roto, como sucede durante algunos procesos infecciosos, el colesterol puede depositarse en algunos focos microscópicos para formar cálculos biliares, los cuales frecuentemente contienen del 60 al 99 % en peso de colesterol (1).

Admirald y Small (10), realizaron un experimento, donde bilis de pacientes con cálculos biliares es saturada o sobresaturada con colesterol, esta alteración en la composición química de la bilis, predispone a la formación de cristales de colesterol con la subsecuente formación de cálculos biliares; la sobresaturación de la bilis con colesterol, ocurre como un resultado del incremento del colesterol en la bilis, o por reducción de la excreción biliar de los ácidos biliares.

La aterosclerosis, es una causa de la enfermedad coronaria del corazón, que ocupa el primer lugar como causa de muerte en los países occidentales y el tercer lugar en México; como causa de la aterosclerosis se han hecho intervenir varios factores; los principales son la hipercolesterolemia y la hipertensión.

sión. La aterosclerosis, se relaciona usualmente con los lípidos, lipoproteínas y principalmente con el corazón (11).

Moschewitz, hace una distinción definida entre aterosclerosis y arterioesclerosis, considera a la aterosclerosis asociada con el depósito de lípidos en las paredes arteriales; mientras que la arterioesclerosis puede ser distinguida como un proceso de la hiperplasia de las capas internas y elásticas.

Se ha observado, que la cantidad de colesterol contenido en las arterias coronarias de pacientes que murieron a causa de trombosis coronaria fué cuatro veces mayor que en un grupo control (12).

La causa primordial de los ateromas puede no ser una hipercolesterolemia o un disturbio en el metabolismo del colesterol, pero alteraciones químicas en los tejidos, pueden favorecer los depósitos de colesterol en un área particular; estas alteraciones, pueden exagerarse o incrementarse por una elevación en los niveles de colesterol en plasma (8).

Los mecanismos de acción de los hipocolesterolemiantes se han situado en tres clases principales (11).

- 1.- agentes que evitan la absorción del colesterol exógeno.
- 2.- agentes que aumentan la excreción o degradación del colesterol.
- 3.- agentes que inhiben la síntesis del colesterol endógeno.

Entre los fármacos utilizados en la terapia hipocolesterolemiantes, se pueden mencionar: Colestiramina, clorhidrato de colestipol, niacina, sulfato de neomicina, sal sódica de la dextrotiroxina y clofibrato. Pero no son considerados como los

fármacos idóneos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, debido a sus efectos secundarios muy severos, como por ejemplo: Afectar la absorción de las vitaminas liposolubles, efectos sobre el músculo cardíaco y disfunción hepática, entre otros; por lo que se continúa la investigación de fármacos con esta actividad, en los cuales, se eliminen al máximo sus reacciones secundarias.

Hay una fuerte evidencia, que sugiere que anomalías en la concentración y composición de lípidos, están asociadas con el desarrollo de enfermedades de las arterias coronarias en el hombre, las cuales, son poco comunes en las mujeres durante sus años reproductivos. Esta diferencia entre los sexos, ha sugerido que las mujeres pueden estar protegidas de algún modo de los procesos ateroscleróticos por un mecanismo hormonal (13, 14 y 15).

Los estrógenos fisiológicamente activos, pueden inhibir la relación colesterol-fosfolípidos y los niveles de beta-lipoproteínas en el plasma (13, 14).

Ha sido sugerido, que los lípidos plasmáticos sufren variaciones cíclicas en asociación con los cambios hormonales en el ciclo menstrual, y esta disminución del colesterol total en el plasma durante la ovulación podría ser una causa para aumentar la secreción de estrógenos endógenos; Además, hay evidencia de que los estrógenos exógenos pueden inhibir los procesos ateroscleróticos inducidos por colesterol en el pollo, y disminuir la relación de colesterol-fosfolípidos en mujeres postmenopáusicas.

Otros factores que refuerzan esta hipótesis son: Una diferencia marcada entre la relación colesterol-lípidos-lipoproteínas en ambos sexos, y que los estrógenos tienen la capacidad de llevar la relación colesterol-lípido-lipoproteínas en el hombre a los niveles femeninos (15).

Observaciones realizadas con ratas de diferentes edades, muestran que los estrógenos, tanto naturales como sintéticos, no producen ningún efecto sobre la colesterolemia en ratas de tres semanas o más jóvenes; en ratas de cuatro semanas se observa una gran acción hipocolesterolemica, a las cinco semanas de edad, esta acción es más pronunciada (16).

Se ha reportado, que en las ratas la relación entre las hormonas sexuales y el metabolismo de los lípidos es contradictoria; así los estrógenos han demostrado que disminuyen o elevan los niveles de colesterol en el suero (13).

Se han realizado estudios para clarificar esos resultados contradictorios, la acción de los estrógenos, fué estudiada en ratas bajo varias condiciones de colesterolemia normal y alta. Los resultados obtenidos en este experimento, mostraron que dosis pequeñas de estrógenos producen una pequeña, pero significativa y sostenida elevación de la colesterolemia; dosis 10 veces mayores de estrógenos, produjeron una disminución de la colesterolemia, la cual además de ser muy breve, fué seguida de un aumento de la concentración del colesterol en el suero; a dosis 100 veces más elevadas, se observó una gran reducción de las concentraciones de colesterol en el suero, la cual, después de un tiempo fué seguida de una elevación sostenida (17).



Se ha reportado que los estrógenos, tanto sintéticos como naturales, causan estimulación sobre la actividad fagocítica de las células hepáticas reticuloendoteliales, y se ha sugerido, que el efecto de estrógenos sobre el metabolismo de los lípidos, puede ser mediado a través de esta propiedad (16). Sin embargo Friedman (18), postuló que el sistema reticuloendotelial actúa solo sobre el colesterol de origen exógeno.

La marcada inhibición de la colesterolemia, producida por la administración de elevadas concentraciones de estrógenos, es debida a la inhibición de la biosíntesis del colesterol (15, 16); también probablemente, por un incremento en la excreción total de colesterol, y en un aumento en su biotransformación a ácidos biliares (19).

Los impresionantes efectos endócrinos de los estrógenos sobre los lípidos del plasma, ha llevado a la síntesis de un gran número de análogos de la estrona y el estradiol. El objetivo de esta búsqueda, es encontrar un fármaco como los esteroides, que tenga sus propiedades como hipocolesterolemiantes, pero no sus efectos indeseables, como son: Ginecomastia, náuseas, disnea, fatiga, depresión, inhibición del líbido, accidentes tromboembólicos y algunos tipos de cancer (14, 20).

Otra posibilidad en la investigación de agentes con actividad hipocolesterolemiantes, ha sido la búsqueda de esta actividad en los metabolitos de los estrógenos (15), ya que se ha tenido evidencia, de que el efecto hipocolesterolemiantes producido por los estrógenos, no se debe directamente a éstos, sino a algunos de sus productos de biotransformación metabólica (21).

Se han descrito síntesis de metabolitos de los estrógenos, los cuales, son comparados con la estrona, en su actividad estrogénica e hipocolesterolémica en ratas (15).

Douglas y Colaboradores (22), encontraron que la 2-metoxiestrona es un metabolito del estradiol en el hombre, que muestra una actividad media entre hipocolesterolémico y estrógeno. Además, se logró una separación de las propiedades estrogénicas e hipocolesterolemiantes, al introducir un metoxilo en la posición dos del anillo aromático de cetales relacionados con la estrona; los cuales obtuvieron 0.01 - 0.3 % de estrogénicidad y el doble de actividad como hipocolesterolemiantes, comparado con la D-estrona (15).

En la medicina tradicional mexicana, se atribuyen propiedades hipocolesterolemiantes a *Gutteria gaumeri* (elemuy); se ha encontrado que la asarona, componente que se encuentra en gran cantidad en esta planta, es la sustancia responsable de esta actividad (23).

Se han realizado observaciones, en las cuales, la asarona tiene un pronunciado efecto hipocolesterolemiantes, aún en ratas menores de 25 días de edad (24).

La administración de asarona a ratas por vía subcutánea en dosis diarias durante siete días, redujo la concentración sanguínea de colesterol en estos animales en proporción al logaritmo de la dosis administrada.

Se ha comprobado que la actividad hipocolesterolemica de la asarona natural, es semejante a la asarona sintética (25).

Debido a que la asarona, presenta relación estructural con los estrógenos (Figura No. 2), se ha supuesto que esta sustancia podría ser una metahormona derivada de los estrógenos.

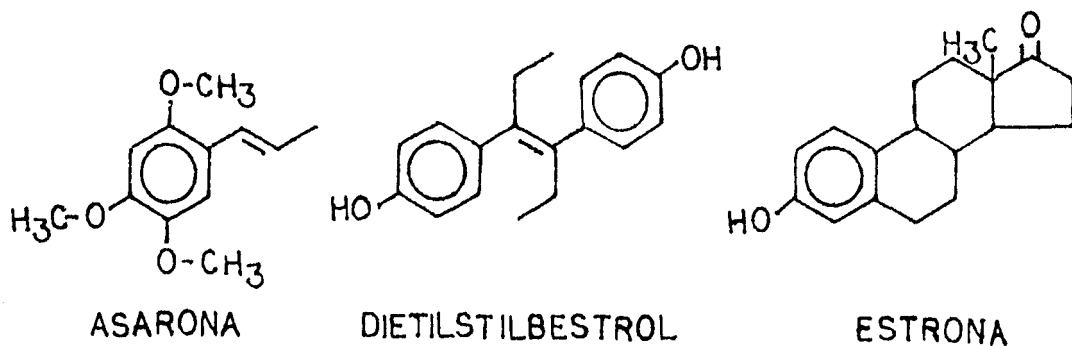


FIGURA No.2

Las metahormonas, son productos de biotransformación de las hormonas, las cuales tienen acciones cualitativamente diferentes a éstas (26, 27).

## REACCION DE THIELE

La reacción en la que el anhídrido acético se combina con las benzoquinonas bajo la influencia catalítica del ácido sulfúrico, es conocida como reacción de Thiele (28). Las p-quinonas dan compuestos 1,2,4-triacetoxi, mientras que las o-quinonas dan compuestos 1,2,3- ó 1,2,4-triacetoxi (29).

En la reacción con las p-quinonas, se lleva a cabo una adición 1,4 al sistema diénico, formado por uno de los dobles enlaces carbono oxígeno, y por uno de los dobles enlaces endocíclicos, el producto de reacción es inestable, y se tautomeriza inmediatamente en la forma enólica, estabilizando el núcleo bence noide. Como la reacción, se lleva a cabo en un exceso de anhídrido acético, el hidroxilo formado es acetilado inmediatamente (30). El mecanismo de reacción se ilustra en la figura No. 3.

Sanchez Viesca y colaboradores, desarrollaron un método para la obtención de 1,2,4-trimetoxibenceno a partir de 1,2,4-triacetoxibenceno (31).

## FORMACION DE ETERES. SINTESIS DE WILLIAMSON

La síntesis de Williamson, puede emplearse para obtener tanto éteres simétricos como para asimétricos, así como también éteres aril-alcohólicos y dialcohólicos, para lo cual, se hace reaccionar un halogenuro de alcohilo con un fenóxido de sodio o potasio (32, 33, 34).

Para la preparación de los metil-aril éteres, se emplea frecuentemente sulfato de dimetilo  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  en lugar de los ha

logenuros de metilo que son más caros (32, 34).

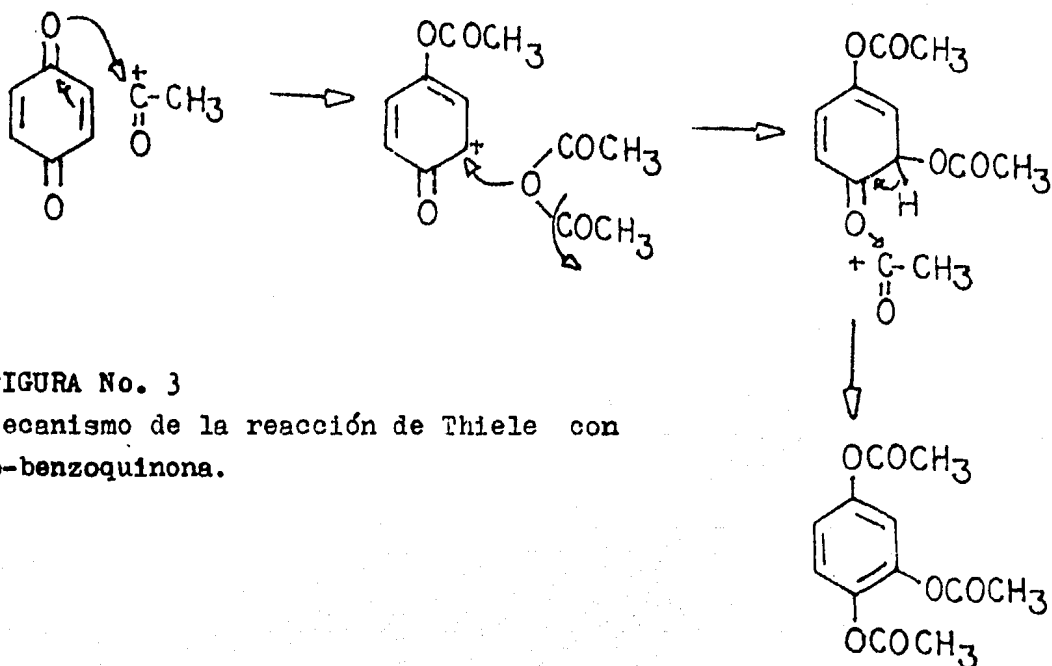
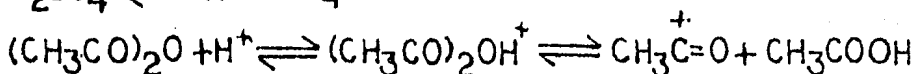
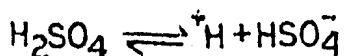


FIGURA No. 3

Mecanismo de la reacción de Thiele con p-benzoquinona.

Los fenóxidos, se sintetizan por la adición del hidróxido de sodio o de potasio acuoso sobre los fenoles, lo que es posible gracias a la acidez apreciable de estos últimos.

El ion fenóxido, el cual, actúa como reactivo nucleofílico, ataca al halogenuro (o al sulfato), y desplaza al ion halogenuro (o al ion sulfato) (34, 35).

El mecanismo de reacción con sulfato de dimetilo se ilustra en la figura No. 4

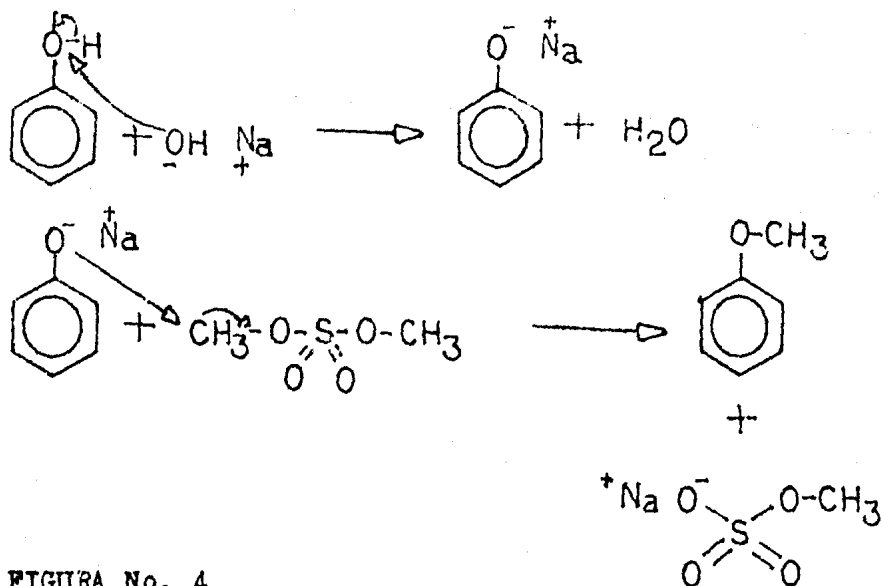


FIGURA No. 4

Mecanismo de la síntesis de Williamson, utilizando sulfato de dimetilo (DMS) como agente metilante.

#### ACILACIONES DE FRIEDEL CRAFTS

Las acilaciones de olefinas, y de sistemas aromáticos pueden considerarse ejemplos de la reacción de Friedel-Crafts. Se efectúan normalmente con un cloruro, o un anhídrido de ácido en presencia de los siguientes ácidos de Lewis; cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, cloruro estánico, o cloruro de zinc; o con un ácido carboxílico en presencia de un ácido de tipo protónico como fluoruro de hidrogeno, ácido sulfúrico o ácido polifosfórico (PPA).

Los ácidos de lewis, requieren condiciones anhidras, pequeñas cantidades de agua, reducen marcadamente su acción catalí-

tica (36).

Es una característica esencial de la acilación, el ataque a un substrato por un grupo  $R-\overset{+}{C}=O$ , el cual, se deriva de un agente acilante, que usualmente es de la forma  $RCOX$ , donde X puede ser un halógeno, un grupo hidroxílico, o sulfónico. El substrato que sufre la acilación, actúa siempre como un nucleófilo (37).

En el mecanismo de acilación de Friedel-Crafts, se ha observado, que con un agente acilante  $R-COX$ , un substrato puede reaccionar con el reactivo ionizado o polarizado; los pasos probables que implica este mecanismo son descritos en la figura No. 5 (34)

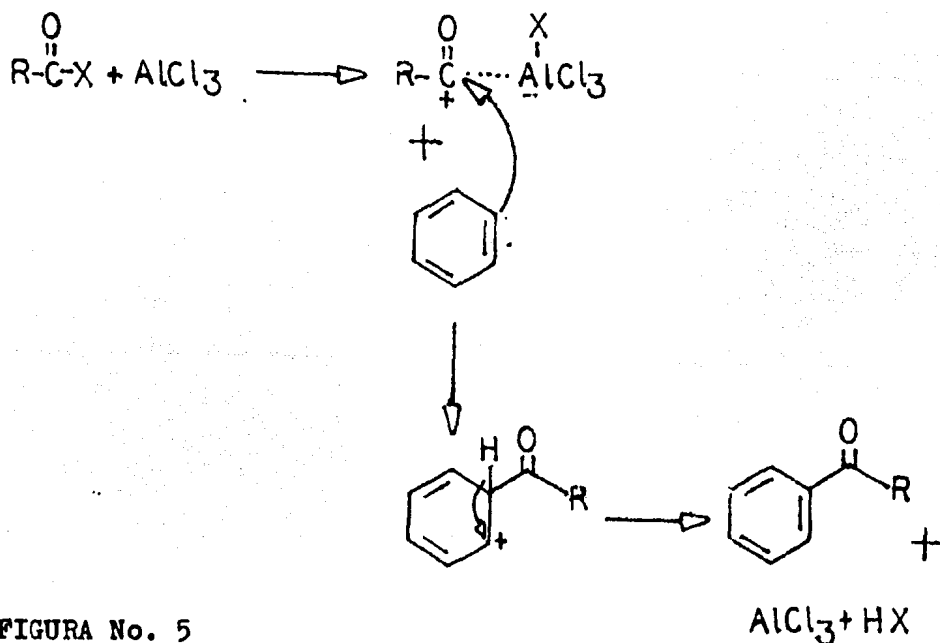


FIGURA No. 5

Mecanismo de la acilación de Friedel-Crafts.

El PPA es un líquido claro, incoloro, extremadamente viscoso e higroscópico, pero lo suficientemente fluido para permitir la agitación cuando se calienta por encima de 40 °C, se ha encontrado que el PPA esta compuesto de ácidos orto, piro y polifosfóricos lineales, que están presentes en mezclas de ácidos fosfóricos lineales condensados, y dependiendo del método de obtención puede haber variaciones en el contenido de anhídrido fosfórico presente en la mezcla, al cual se hace referencia cuando se menciona el PPA a un cierto porcentaje (38).

Las diferentes propiedades de la mezcla, hacen del PPA un reactivo eficiente en química orgánica, contiene grupos ácidos y anhídridos, estos últimos, reaccionan con el agua producida durante la reacción, dando nuevas funciones acídicas.

La relación de PPA empleado en las reacciones, es de 1:10 en peso, con respecto a los reactivos (39). Un gran exceso puede dar también una alta dilución de los reactivos, y una baja relación puede reducir el número de sitios necesarios para la generación de los intermediarios.

Raud y Dollinski (40), realizaron experimentos, en los cuales observaron el efecto de la temperatura en las acilaciones de Friedel-Crafts con PPA, y encontraron que a bajas temperaturas (menores de 50 °C), el producto predominante fué el éster, y a temperaturas de 50 °C o más se obtuvo la cetona, esto sugiere que la formación del éster es cinéticamente controlada, mientras que la formación de la cetona es preferida termodinámicamente.



REDUCCION DE ALCOHOLES CON BOROHIDRURO DE SODIO ( $\text{NaBH}_4$ )

El exitoso uso del hidruro de litio y aluminio como agente reductor en compuestos orgánicos, promovió la investigación de otros hidruros, como los borohidruros de aluminio, galio, berilio, litio y sodio.

El borohidruro de sodio, resultó ser un agente reductor barato, que puede ser utilizado con solventes acuosos, es selectivo, reduce solamente aldehídos y cetonas; la reacción ocurre rápidamente a temperatura ambiente en la mayoría de los casos, aunque ocasionalmente, requiere de una temperatura alta para formar el correspondiente alcohol (41, 42).

Entre los solventes usados para la reducción con borohidruro de sodio; se ha encontrado que el alcohol metílico reacciona muy rápidamente con éste; a 60 °C una solución de  $\text{NaBH}_4$  en metanol libera rápidamente cuatro moles de hidrogeno, la reacción en etanol, es considerablemente más lenta (43). En vista de la alta reactividad del  $\text{NaBH}_4$  en metanol, este disolvente no sigue siendo usado para reducciones orgánicas, la mezcla alcohol etílico-agua, o el alcohol etílico solo son preferibles (44).

El mecanismo por el cual los complejos de hidruros reaccionan, es similar en todos los casos, involucra la transferencia de un ion hidruro acompañado por coordinación con los átomos metaloides, cada uno de los hidrogenos puede eventualmente ser transferido (42).

Cuando son usadas cantidades equimoleculares del compuesto carbonílico y el  $\text{NaBH}_4$ , el átomo de hidrogeno del hidruro even-

tualmente reacciona con el agua o el alcohol para formar hidrógeno molecular (45).

El mecanismo por el cual el  $\text{NaBH}_4$  realiza la reducción, se ilustra en la figura No. 6.

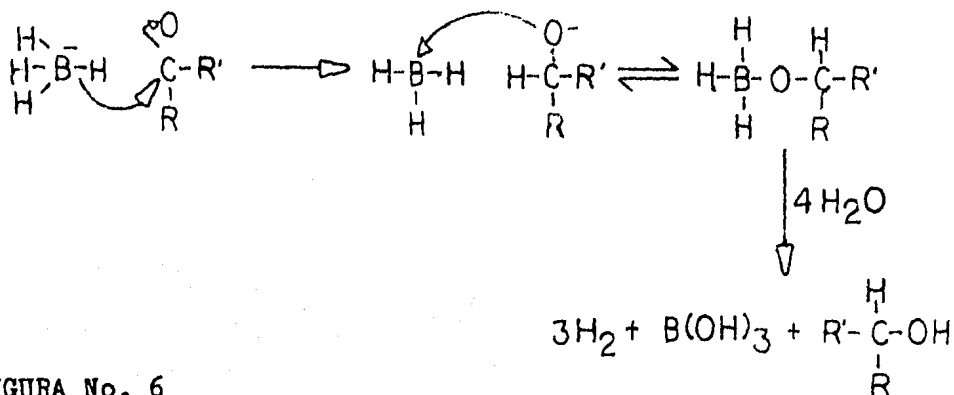


FIGURA No. 6

Mecanismo de la reducción de cetonas con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ).

## DESHIDRATACION DE ALCOHOLES

### A) CON SULFOXIDO DE DIMETILO (DMSO)

Cuando alcoholes bencílicos, secundarios y terciarios, o alcoholes terciarios alifáticos son calentados en DMSO a 160-185 °C por un tiempo de seis a siete horas, la deshidratación produce olefinas en un 70 a 85 % de rendimiento.

En el mecanismo de reacción, se excluye una simple eliminación de agua por calor, ya que alcoholes puros fueron sujetos a las condiciones de reacción, y produjeron muy poca o ninguna olefina.

En investigaciones realizadas para la deshidratación de

alcoholes en DMSO, se ha observado, que a las condiciones de reacción, éste sufre descomposición, formando ácidos sulfúrico y metansulfónico en presencia de oxígeno (46, 47).

No se conocen los detalles en la formación de ácidos, sin embargo la catálisis ácida, es responsable del buen éxito de ciertas reacciones efectuadas en DMSO. En presencia de ácidos fuertes esas reacciones son eficientes, y dan altos rendimientos de productos, mientras que cuando se evita que los ácidos se formen o se neutralizan (con una base presente), las reacciones son inhibidas efectivamente (48).

La deshidratación por catálisis ácida involucra un ion carbonio como intermediario (32). El mecanismo se muestra en la figura No. 7.

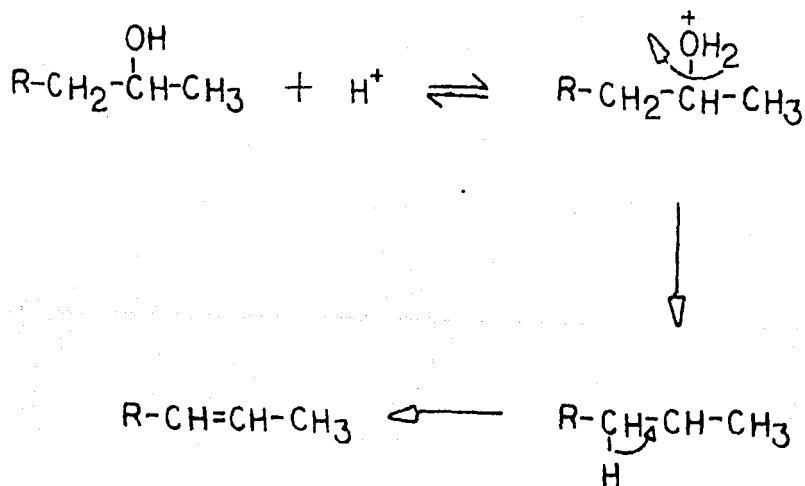


FIGURA No. 7

Mecanismo de la deshidratación de alcoholes con sulfóxido de dimetilo (DMSO).



**P A R T E**

**E X P E R I M E N T A L**

## ABREVIATURAS EMPLEADAS

RMP Resonancia Magnética Protónica

IR Infra Rojo

Pf. Punto de fusión

c.c.f. Cromatografía en capa fina

ppm. Partes por millón

## EQUIPO UTILIZADO

La c.c.f. se realizó en placas de sílica gel 60 GF<sub>254</sub> de Merck, utilizando luz ultravioleta como revelador.

Para la cromatografía en columna, se utilizaron: a) sílica gel 60 Merck (0.063 - 0.2 mm) y b) Oxido de aluminio (Alúmina) 90 Merck (0.063 - 0.2 mm). Utilizando para las columnas de separación en ambos casos una proporción de muestra con respecto al soporte de 1:100.

Para revelar se utilizó una lámpara de luz ultravioleta modelo UVSL-25.

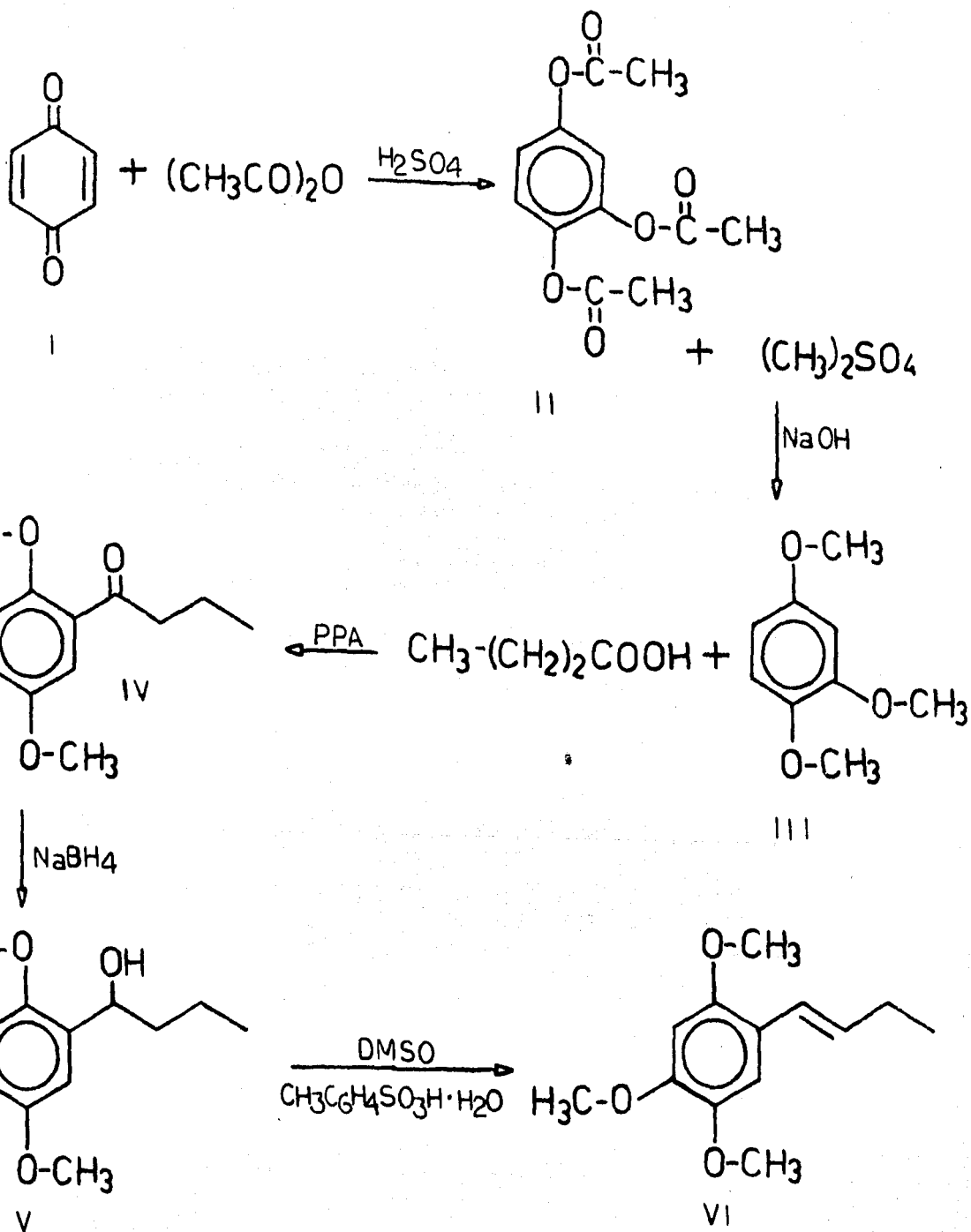
Para la determinación de puntos de fusión se empleó un aparato Büchi SMP-20.

Para los espectros de IR, se empleó un espectrofotómetro Perkin Elmer 337 de doble haz, realizándose en película los productos líquidos y en pastilla de KBr los sólidos.

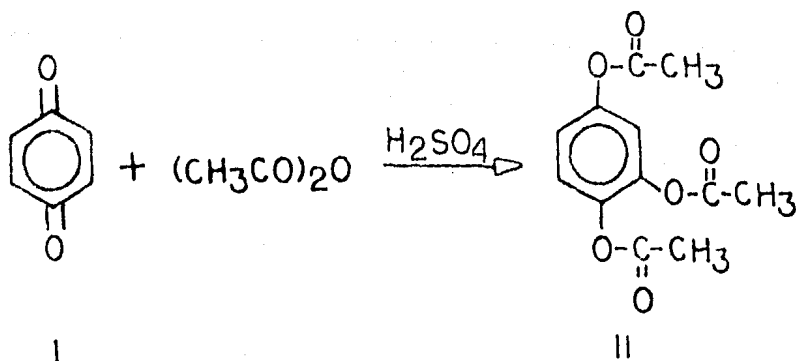
Para los espectros de RMP, se empleó un espectrofotómetro Varian EM-390 (90Hz), usando tetrametilsilano como referencia.

Las condiciones en las que se realizaron los espectros se indican en cada uno de ellos.

1-(2,4,5-TRIMETOXIFENIL) 1-BUTENO



## OBTENCIÓN DE 1,2,4 -TRIAACETOXIBENZENO (II)



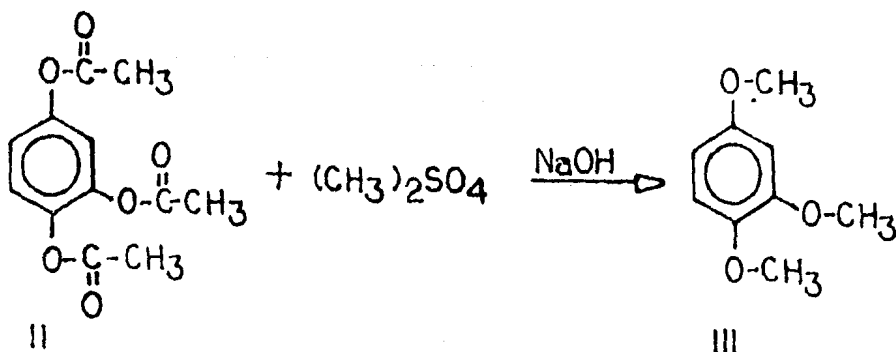
A un matraz erlenmeyer de 500 ml. conteniendo 90 g. (0.9 mol.) de anhídrido acético se adicionaron lentamente 6 g. de ácido sulfúrico concentrado, posteriormente se agregaron lentamente, y con agitación 30 g. (0.28 mol.) de p-benzoquinona (I) manteniendo la temperatura entre 40-45 °C. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le añadió agua destilada agitando con varilla de vidrio. El sólido formado se filtró y recristalizó en etanol, obteniéndose 60.83 g. (Rendimiento 86.9%) de cristales color beige con un Pf. de 95-96 °C.

En el espectro de IR se observa una banda a  $1770\text{ cm}^{-1}$  característica de un éster fenólico, dos bandas a  $1600$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al anillo aromático, y una banda a  $1190\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al grupo C-O. (Espectro No. 1).

El espectro de RMP muestra, una señal múltiple centrada a 7.1 ppm. que integra para tres protones de tipo aromático, y un singulete a 2.2 ppm. que integra para los nueve protones de los tres grupos  $\text{CH}_3-\text{COO}-$ . (Espectro No. 2).



## OBTENCION DE 1,2,4-TRIMETOXIBENCENO (III)



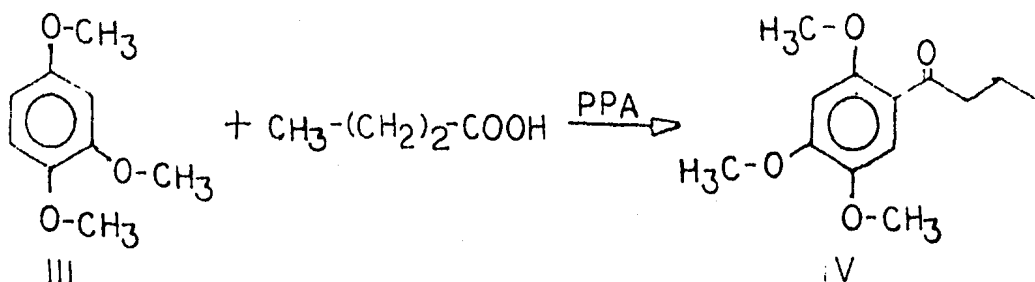
A un matraz erlenmeyer de 250 ml., se agregaron 6 g. (0.024 mol.) de 1,2,4-triacetoxibenceno (II), 15 ml. de metanol y 22 ml. (0.24 mol.) de sulfato de dimetilo, la mezcla se calentó suavemente hasta disolver el 1,2,4-triacetoxibenceno, se colocó el matraz en un baño de hielo, y se adicionó lentamente una solución de 18.3 g. (0.46 mol.) de hidróxido de sodio en 18.3 ml. de agua con agitación constante, usando varilla de vidrio, se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 30 min., se le agregaron 75 ml. de agua destilada y se extrajo tres veces con porciones de 60 ml. de acetato de etilo, se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralizar, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en rotavapor obteniéndose un líquido de color obscuro, el cual se destiló a 110 °C y a una presión de 4 mmHg. Se obtuvo un líquido cristalino ligeramente amarillo. Rendimiento 85 %.

En el espectro de IR se observa una banda a 2830 cm<sup>-1</sup>, característica del grupo CH<sub>3</sub>-O-; dos bandas a 1600 y 1500 cm<sup>-1</sup>

que corresponden al anillo aromático, una banda a  $1200\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo C-O. (Espectro No. 3).

En el espectro de RM se observa una señal múltiple centrada a 6.5 ppm. que integra para tres protones de tipo aromático; y un triplete centrado a 3.75 ppm. que integra para nueve protones de los tres grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ . (Espectro No. 4).

#### OBTENCION DE n-PROPIL 2,4,5-TRIMETOXIFENIL CETONA (IV)



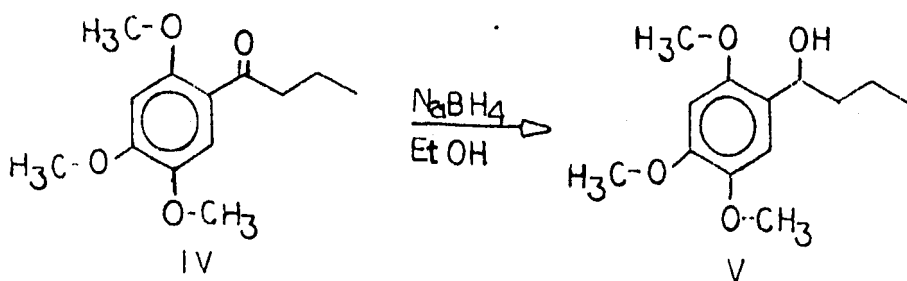
En un matraz erlenmeyer de 250 ml., se adicionaron 2.43 g. (0.014 mol.) de 1,2,4-trimetoxibenceno (III), 1.25 g. (0.014 mol.) de ácido butírico, y 18.48 g. de ácido polifosfórico (PPA), la mezcla se agitó con varilla de vidrio manteniendo la temperatura de reacción entre 75-80 °C durante 30 min. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y se le añadieron 22 ml. de acetato de etilo y 22 ml. de agua destilada, pasandola a un embudo de separación y extrayendo dos veces más con porciones de 50 ml. de acetato de etilo; los extractos orgánicos se reunieron, lavandolos con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralizar y se secó con sulfato de sodio anhidro, el solvente se destiló en rotavapor. Se obtuvieron 3.27 g. (Rendimiento 95 %) de un sólido blanco, y al recrystalizarlo en hexano se obtuvie-

son cristales blancos con  $m.p.$  de  $70-75^{\circ}C$ .

El espectro de IR muestra, una banda a  $2840\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a la función  $\text{CH}_2-\text{O}-$ ; dos bandas a  $1610$  y  $1510\text{ cm}^{-1}$  que corresponden al anillo aromático; una banda a  $1660\text{ cm}^{-1}$  debida a la función  $\text{C}=\text{O}$ . (Espectro No. 5).

En el espectro de RMF se observan; dos singuletes centrados a  $7.3$  y  $6.4\text{ ppm}$ . los cuales integran para dos protones de tipo aromático; un triplete centrado a  $3.8\text{ ppm}$ ., que integra para nueve protones de los tres grupos  $\text{CH}_2-\text{O}-$ ; un triplete centrado a  $3.1\text{ ppm}$ ., que integra para dos protones del grupo metileno unido a la cetona; una señal múltiple centrada a  $2.6\text{ ppm}$ ., que integra para dos protones del metileno unido al metilo; y un triplete centrado a  $0.9\text{ ppm}$ . que integra para tres protones del grupo metilo. (Espectro No. 6).

#### OBTENCION DE n-PROPILO 2,4,5-TRIMETOXIFENIL CARBINOL (V)



En un matraz redondo de  $50\text{ ml}$ . de dos bocas equipado con embudo de adición, condensador de reflujo, trampa para humedad, agitación magnética y calentamiento, se adicionaron  $2.21\text{ g}$ . ( $0.093\text{ mol}$ .) de n-propil 2,4,5-trimetoxifenil cetona (IV),  $320\text{ mg}$ . ( $0.093\text{ mol}$ .) de borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) y  $22\text{ ml}$ . de

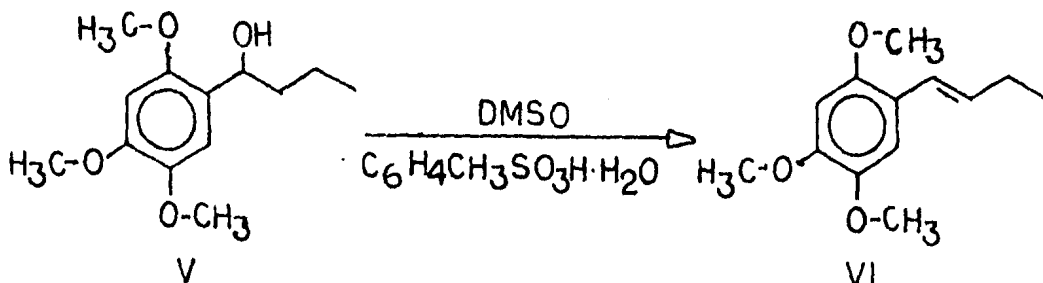
etanol absoluto; la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 18 horas, (el pH de la reacción fué de 10), el matraz de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con tres porciones de 60 ml. de acetato de etilo, los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralizar, y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se destiló en rotavapor. Se obtuvieron 2.08 g. (Rendimiento 93 %) de un sólido, el cual se recristalizó en hexano, obteniéndose cristales blancos de Pf. 81-82 °C.

En el espectro de IR se observa: una banda ancha de 3640 - 3160  $\text{cm}^{-1}$  perteneciente al grupo -OH; una banda a 1830  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden al grupo  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; dos bandas a 1620 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  pertenecientes al grupo aromático; una banda a 1210  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente C-O; y desaparece la banda característica de la aril cetona a 1660  $\text{cm}^{-1}$ . (Espectro No. 7).

En el espectro de RMP se observan: Dos singuletes centrados a 6.8 y 6.5 ppm., que integran para dos protones aromáticos; una señal ancha centrada a 4.8 ppm., la cual integra para el protón del metino; un triplete centrado a 3.8 ppm., que integra para nueve protones de los tres grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; una señal centrada a 2.4 ppm., que integra para un protón, y que desaparece al hacer intercambio con deuterio, por lo que se deduce que es la señal para el protón del grupo -OH; una señal múltiple centrada a 1.3 ppm., que integra para dos protones correspondientes al metileno; y un triplete centrado a 0.85 ppm., el cual integra para los tres protones del grupo metilo. (Espec-

tro No. 8).

## OBTENCION DE 1-(2,4,5-TRIMETOXIFENIL) 1-BUTENO (VI)



En un matraz redondo de 50 ml. con una boca, provisto de condensador de reflujo, agitación magnética y calentamiento, se adicionaron 1.1 g. (0.0048 mol.) de n-propil 2,4,5-trimetoxifenil carbinol (V), 33 ml. (0.41 mol.) de sulfóxido de dimetilo y unos cristales de ácido p-toluensulfónico como catalizador; la mezcla se calentó a reflujo con agitación constante durante 30 minutos; se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le añadieron 20 ml. de agua; se extrajo la fase acuosa con tres porciones de 70 ml. de acetato de etilo, se reunieron los extractos orgánicos; se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se destiló en rotavapor. Se obtuvo 1.0 g. (Rendimiento 98 %) de un líquido color oscuro, el cual se paso a través de una columna de separación, usando sílica gel como soporte y una mezcla de hexano-acetato de etilo 1:1 como eluyente; obteniendose cristales ligeramente amarillos.

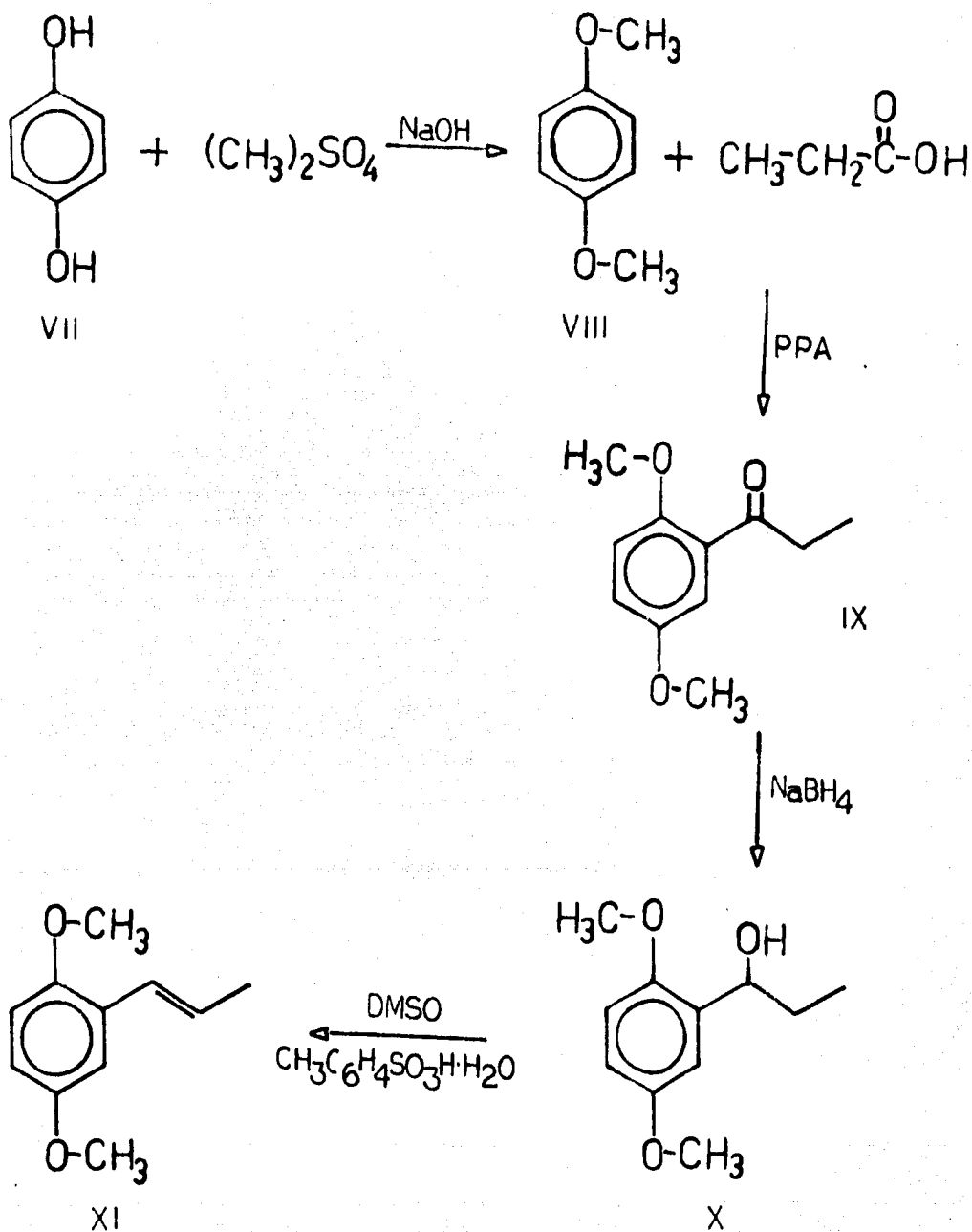
En el espectro de IR se puede observar: Una banda a

3010  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la función  $\text{-C=C-}$ ; una banda a 2840  $\text{cm}^{-1}$  característica del grupo  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; una banda a 1615  $\text{cm}^{-1}$  perteneciente a la función  $\text{Ar-C=C}$ ; dos bandas, a 1590 y 1510  $\text{cm}^{-1}$  características del anillo aromático; una banda a 1220  $\text{cm}^{-1}$  perteneciente al grupo  $\text{C-O}$ ; y desaparece la banda característica del alcohol. (Espectro No. 9).

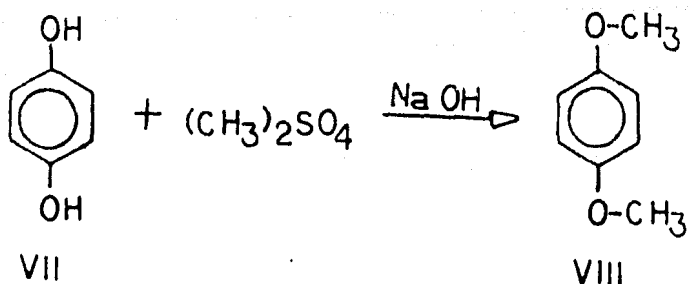
En el espectro de RMP se observan: Dos singuletes y una señal múltiple centrados a 6.9, 6.5, y 6.2 ppm., que corresponden a los dos protones de tipo aromático, y a los dos protones del doble enlace alifático respectivamente, la integral total corresponde a cuatro protones; un triplete centrado a 3.8 ppm., que integra para nueve protones de los tres grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; una señal múltiple centrada a 2.2 ppm., que integra para los dos protones del grupo metileno; y por último un triplete centrado a 1.1 ppm., el cual integra para tres protones del grupo metilo. (Espectro No. 10).

ESQUEMA DE LA SINTESIS DE  
1-(2,5-DIMETOXIFENIL) 1-PROPENO

33



## OBTENCION DE p-DIMETOXIBENCENO (VIII)



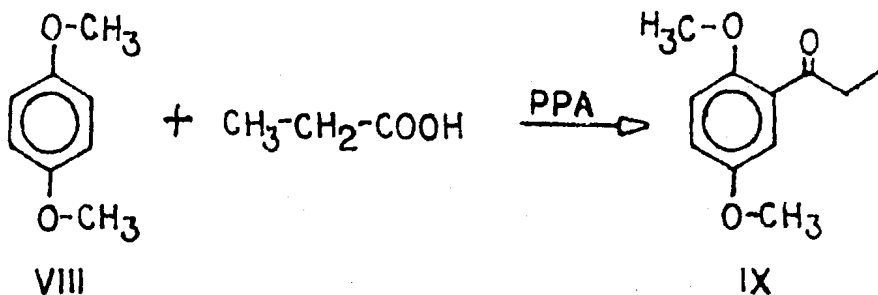
A un matraz redondo, de dos bocas y 50 ml., acondicionado con embudo de adición, termómetro y agitación magnética; se agregó una solución fría de 6 g. (0.15 mol.) de hidróxido de sodio en 60 ml. de agua destilada, y 3 g. (0.027 mol.) de p-hidroquinona, se mantuvo con agitación la mezcla durante media hora, después de lo cual, se añadieron a través del embudo de adición 24 ml. (0.25 mol.) de sulfato de dimetilo gota a gota y con agitación constante, cuidando que la temperatura de reacción se mantuviera entre 35-45 °C; una vez terminada la adición del sulfato de dimetilo, la reacción se dejó en proceso dos horas más, se extrajo con tres porciones de 70 ml. de acetato de etilo; los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralizar, se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó en rota vapor, obteniéndose 3.54 g. (Rendimiento 91.7 %) de un sólido blanco, el cual se pasó por una columna de filtración usando como soporte sílica gel y una mezcla de hexano- acetato de etilo 1:1 como eluyente, se obtuvieron cristales blancos con un Pf. de 54-55 °C.



En el espectro de IR, se observa: Una banda a  $2830\text{ cm}^{-1}$  para el grupo  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ; una banda a  $1500\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al anillo aromático; dos bandas a  $1260$  y  $1030\text{ cm}^{-1}$  características para  $\text{Ar}-\text{O}-\text{C}$ . (Espectro No. 11).

En el espectro de RMP se observa: Un singlete centrado a  $6.8\text{ ppm.}$ , que integra para cuatro protones del grupo aromático; y un singlete centrado a  $3.7\text{ ppm.}$ , el cual integra para seis protones de los dos grupos  $\text{CH}_3-\text{O}$ . (Espectro No. 12).

#### OBTENCION DE ETIL 2,5-DIMETOXIFENIL CETONA (IX)



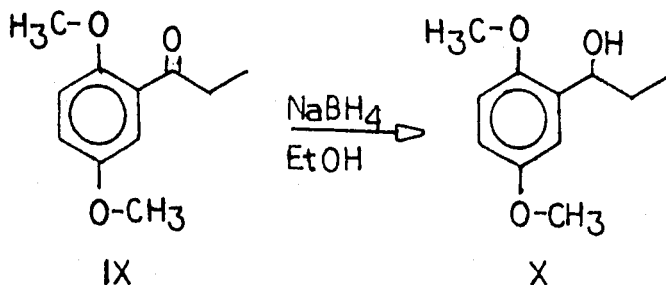
El método seguido, fué el mismo que se utilizó para la obtención de n-propil 2,4,5-trimetoxifenil cetona (IV), utilizando  $2.96\text{ g.}$  ( $0.0215\text{ mol.}$ ) de p-dimetoxibenceno (VIII),  $1.59\text{ g.}$  ( $0.0215\text{ mol.}$ ) de ácido propiónico y  $27.46\text{ g.}$  de PPA; obteniendo se  $3.86\text{ g.}$  (Rendimiento  $92\%$ ) de un líquido amarillo, el cual, se pasó a través de una columna de separación utilizando sílica gel como soporte y una mezcla de hexano-acetato de etilo  $1:1$  como eluyente. Se obtuvo un líquido color amarillo claro.

En el espectro de IR se observa; una banda a  $1830\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo  $\text{CH}_3-\text{O}-$ ; una banda a  $1680\text{ cm}^{-1}$  caracterís

tica de una aril cetona; dos bandas a 1590 y 1515  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden al anillo aromático. (Espectro No. 13).

En el espectro de RMN se observa: Una señal múltiple centrada a 7.1 ppm., que integra para tres protones de tipo aromático; un doblete centrado a 3.8 ppm., que integra para seis protones de la función  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; un cuadruplete centrado a 2.9 ppm., que integra para los dos protones del metileno; y un triplete centrado a 1.1 ppm., el cual integra para los tres protones del grupo metilo. (Espectro No. 14).

#### OBTENCION DE ETIL 2,5-DIMETOXIFENIL CARBINOL (X)



El método utilizado fué el descrito en la obtención de *n*-propil 2,4,5-trimetoxifenil carbinol (V), utilizando 3.83 g. (0.0145 mol.) de etil 2,5-dimetoxifenil cetona (IX), 0.55 g. (0.0145 mol.) de borohidruro de sodio, y 37 ml. de etanol absoluto.

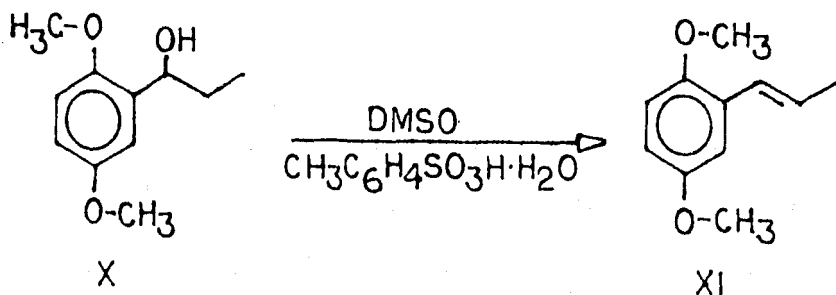
Se obtuvieron 2.77 g. (Rendimiento 97 %) de un sólido amarillo, el cual se pasó a través de una columna de filtración usando sílica gel como soporte y una mezcla de hexano-acetato de etilo 1:2 como eluyente, obteniéndose cristales blancos, los

cuales, al recristalizarse en hexano, tuvieron un ff. de 54-55 °C.

En el espectro de IR se puede observar: Una banda ancha de 3540 a 3120  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al grupo  $-\text{OH}$ ; a 2820  $\text{cm}^{-1}$  una banda característica del grupo  $\text{CH}_3-\text{O}-$ , a 1600 y 1500  $\text{cm}^{-1}$  dos bandas que corresponden al anillo aromático; una banda a 1200  $\text{cm}^{-1}$ , para  $\text{C}-\text{O}$ ; y desaparece la banda a 1680  $\text{cm}^{-1}$  característica de una aril cetona. (Espectro No. 15).

En el espectro de RMP se observa: Una señal múltiple centrada a 6.8 ppm., que integra para los tres protones aromáticos; una señal centrada a 4.8 ppm., la cual integra para un protón del metino; un doblete centrado a 3.8 ppm., que integra para los seis protones de los grupos  $\text{CH}_3-\text{O}-$ ; una señal centrada a 2.5 ppm., la cual desaparece al hacer intercambio con deuterio y que integra para un protón, correspondiente al  $-\text{OH}$ ; centrada a 1.8 ppm., una señal múltiple que integra para los dos protones del metileno; y por último un triplete centrado a 0.9 ppm., que integra para los tres protones del grupo metilo. (Espectro No. 16).

OBTENCIÓN DE 1-(2,5-DIMETOXIFENIL) 1-PROPENO (XI)



El método seguido se describió anteriormente en la obtención de 1-(2,4,5-trimetoxifenil) 1-buteno (VI), utilizando en este caso 2.0 g. (0.012 mol.) de etil 2,5-dimetoxifenil carbinol (X), 50 ml. (0.7 mol.) de sulfóxido de dimetilo, y unos cristales de ácido p-toluensulfónico.

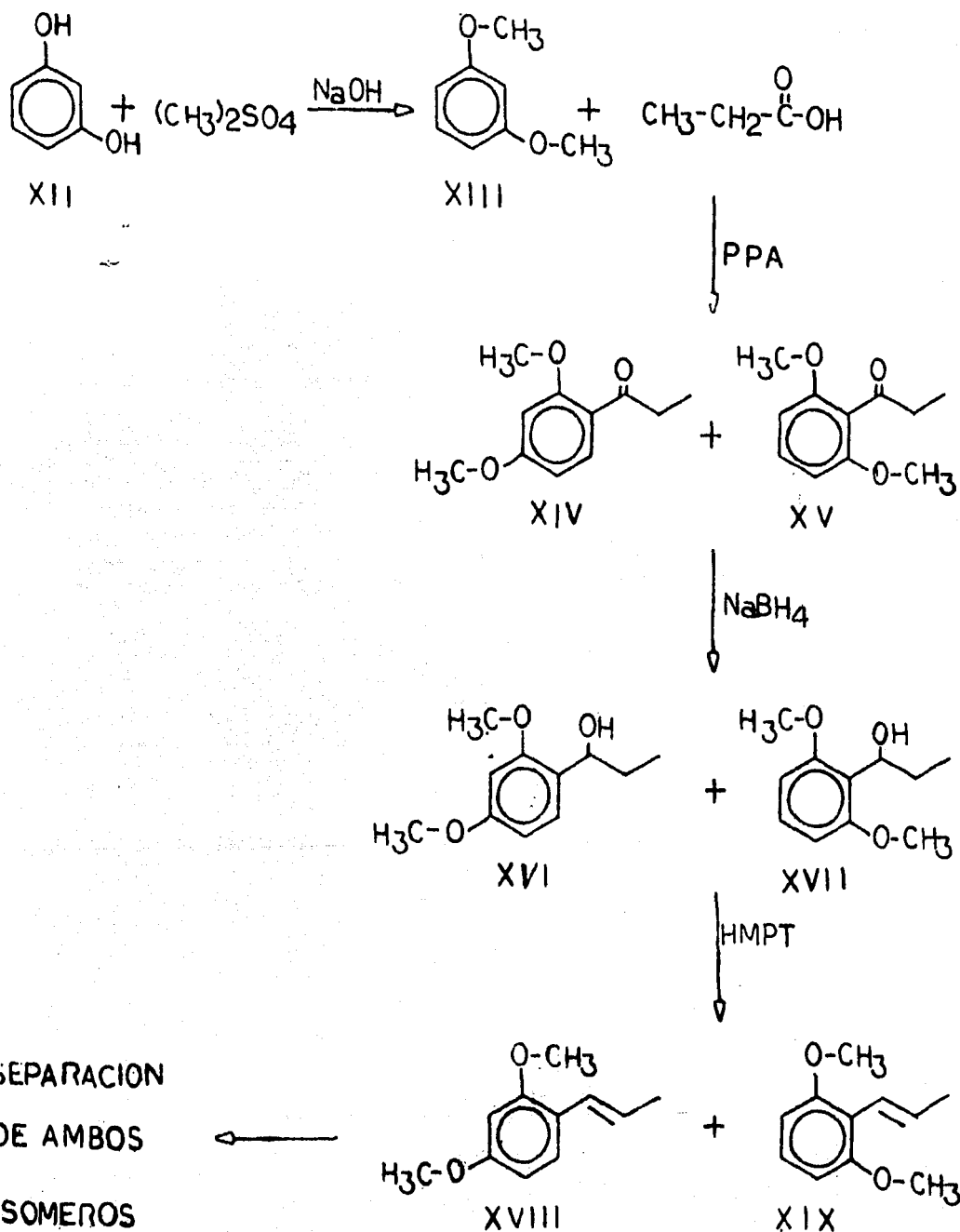
Se obtuvieron 1.71 g. (Rendimiento 95 %) de un líquido obscuro, el cual, se pasó a través de una columna de separación usando sílica gel como soporte y una mezcla de hexano-acetato de etilo 3:1 como eluyente, después de lo cual, se recuperó un líquido translúcido de color amarillo claro, muy viscoso.

En el espectro de IR se puede observar: Una banda a 2830  $\text{cm}^{-1}$  para el grupo  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; una banda a 1650  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{-C=C-}$ ; dos bandas a 1600 y 1500  $\text{cm}^{-1}$  características del anillo aromático; y una banda a 1215  $\text{cm}^{-1}$  para  $\text{C-O}$ . (Espectro No. 17).

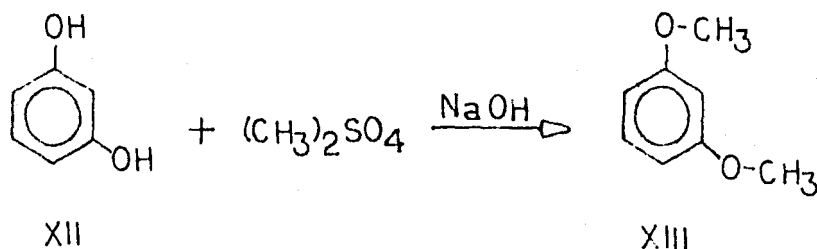
El espectro de RMP presenta: Una señal múltiple centrada a 6.7 ppm., que corresponde a los tres protones del anillo aromático, y una señal múltiple centrada a 6.2 ppm., que corresponde a los protones del doble enlace alifático, estas señales integran para cinco protones; un doblete centrado a 3.8 ppm., el cual integra para seis protones de los dos grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; y por último dos dobletes centrados a 1.85 ppm., que integran para los tres protones del grupo metilo. (Espectro No. 18).

ESQUEMA DE LA SINTESIS DE  
 1-(2,4-DIMETOXIFENIL) 1-PROPENO Y  
 1-(2,6-DIMETOXIFENIL) 1-PROPENO

39



## OBTENCION DE 1,3-DIMETOKIBENCENO (XIII)



El método seguido, es similar al descrito para la obtención de 1,4-dimetoxibenceno (VIII), y al igual que en ese caso se debe tener cuidado con el pH, el cual debe mantenerse básico durante todo el proceso de la reacción. Se usaron 2.5 g. (0.023 mol.) de resorcinol (XII), 13.5 g. (0.338 mol.) de hidróxido de sodio en 25.0 ml. de agua destilada, y 28.0 ml. (0.29 mol.) de sulfato de dimetilo.

Se obtuvieron 3.06 g. (Rendimiento 97 %) de un líquido viscoso de color naranja; el cual se pasó a través de una columna de filtración, utilizando sílica gel como soporte, y cloroformo como eluyente, obteniéndose un líquido viscoso de color amarillo.

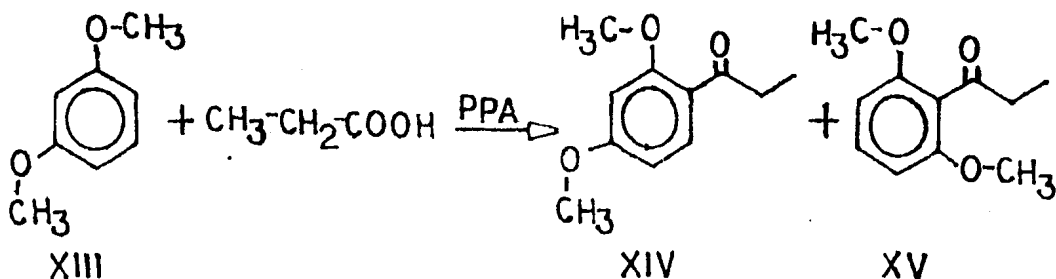
En el espectro de IR se puede observar: Una banda a  $2830\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a la función  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; dos bandas a  $1600$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$ , características del anillo aromático; y una banda a  $1200\text{ cm}^{-1}$ , perteneciente al grupo C-O. (Espectro No. 19).

En el espectro de RMP se observa: Un singulete centrado a 7.1 ppm., que integra para un protón de tipo aromático; una señal múltiple centrada a 6.5 ppm., la cual integra para tres protones de tipo aromático; y un doblete centrado a 3.8 ppm., que

integra para seis protones pertenecientes a los grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ .  
(Espectro No. 20).

OBTENCION DE ETIL 2,4-DIMETOXIFENIL CETONA (XIV)

Y ETIL 2,6-DIMETOXIFENIL CETONA (XV)



Para llevar a cabo esta reacción se desarrollo el método descrito para la obtención de n-propil 2,4,5-trimetoxifenil cetona (IV), utilizando: 2.6 g. (0.018 mol.) de 1,3-dimetoxibenceno (XIII), 1.39 g. (0.018 mol.) de ácido propiónico, y 22.4 g. de ácido polifosfórico (PPA).

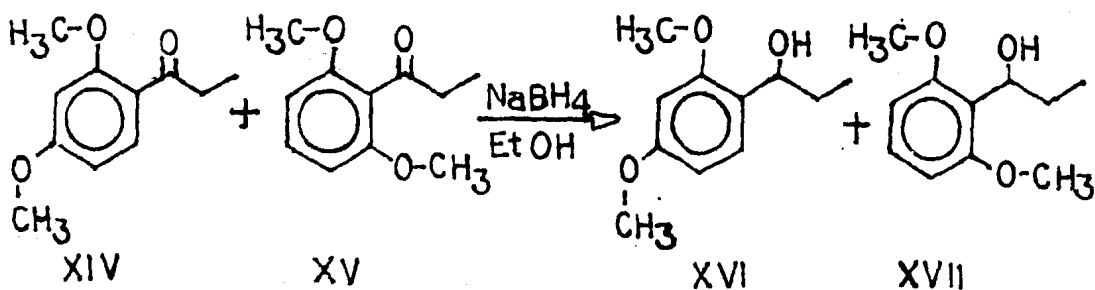
Se obtuvieron 3.41 g. (Rendimiento 93.5 %) de un sólido compacto ligeramente verdoso, el cual se recrystalizó en etanol, obteniéndose cristales blancos, Pf. de 68-69 °C.

El espectro de IR presenta: Una banda a  $2330\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la función  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; una banda a  $1660\text{ cm}^{-1}$ , característica de una aril cetona; dos bandas a 1600 y  $1500\text{ cm}^{-1}$ , propias del anillo aromático; y una banda a  $1200\text{ cm}^{-1}$ , característica de la función C-O. (Espectro No. 21).

El espectro de RMP muestra: Dos dobletes centrados a 7.8 ppm., que integra para dos protones aromáticos (XIVc y XIVb);

un doblete centrado a 7.3 ppm., el cual integra para un protón aromático (XVb); una señal múltiple centrada a 6.5 ppm., que integra para tres protones aromáticos (XVc, XIVa y XVa); una señal múltiple centrada a 3.8 ppm., que integra para los doce protones de los cuatro grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; una señal múltiple centrada a 2.9 ppm., la cual integra para los cuatro protones de los metilenos; y una señal múltiple centrada a 1.2 ppm., que integra para los seis protones de los metilos. (Espectro No. 22).

OBTENCION DE ETIL 2,4-DIMETOXIFENIL CARBINOL (XVI)  
Y ETIL 2,6-DIMETOXIFENIL CARBINOL (XVII)



El método seguido fué el mismo que se utilizó en la obtención de el n-propil 2,4,5-trimetoxifenil carbinol (V), usando: 3.34 g. (0.017 mol) de la mezcla de etil 2,4-dimetoxifenil cetona (XIV) y etil 2,6-dimetoxifenil cetona (XV), 0.652 g. (0.017 mol.) de borohidruro de sodio y 33.4 ml. de etanol absoluto.

Se obtuvieron 3.32 g. (Rendimiento 98.7 %) de un líquido viscoso de color amarillo.

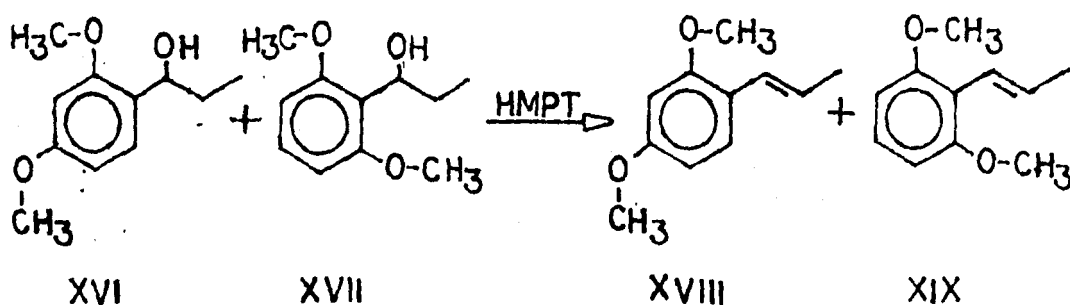
En el espectro de IR se puede observar: Una banda ancha de 3700 a 3280  $\text{cm}^{-1}$ , que pertenece al grupo  $\text{-OH}$ ; dos. bandas. a



1600 y 1500  $\text{cm}^{-1}$ , del anillo aromático; una banda a 1210  $\text{cm}^{-1}$ , del grupo C-O; y desaparece la banda a 1660  $\text{cm}^{-1}$  característica de una aril cetona. (Espectro No. 23).

En el espectro de RMF se puede observar: Una señal múltiple centrada a 7.2 ppm., que integra para dos protones de tipo aromático (XVIc y XVIIb); una señal múltiple centrada a 6.4 ppm., la cual integra para cuatro protones aromáticos (XVIa, XVIIb, XVIIa y VIIc); una señal múltiple centrada a 4.65 ppm., que integra para dos protones correspondientes a los dos grupos metino; un doblete centrado a 3.75 ppm., que integra para doce protones de los cuatro grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; una señal múltiple centrada a 1.7 ppm., la cual integra para los cuatro protones de los grupos metileno; y una señal múltiple centrada a 0.85 ppm., que integra para los seis protones de los grupos metilo terminales. (Espectro No. 24).

OBTENCION DE 1-(2,4-DIMETOXIBENIL) 1-PROPENO (XVIII)  
Y 1-(2,6-DIMETOXIFENIL) 1-PROPENO (XIX)



En un matraz de 250 ml. con dos bocas, provisto de condensador de reflujo, trampa para humedad, embudo de adición, agita

ción magnética y calentamiento, se colocaron, 3.2 g. (0.016 mol.) de la mezcla de isómeros (XVI y XVII); a través del embudo de adición, se añadieron lentamente y con agitación 55.0 ml. de hexametil fosforamida (HMPT); la mezcla se calentó a reflujo, y pasada una hora se le añadieron otros 55.0 ml. de HMPT por medio del embudo de adición, se continuó el calentamiento a reflujo por espacio de una hora más. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añadieron 40 ml. de solución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con cuatro porciones de 60.0 ml. de acetato de etilo; los extractos orgánicos se reunieron, lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro; el disolvente se destiló en rotavapor.

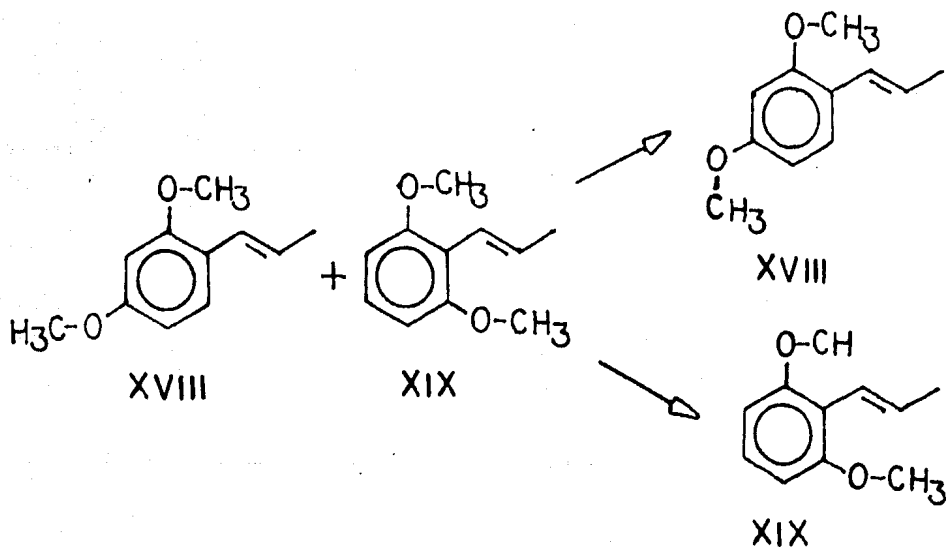
Se obtuvieron 2.8 g. (Rendimiento 96.5 %) de un líquido amarillo, el cual se pasó a través de una columna de separación, usando alúmina como soporte, y una mezcla de hexano-acetato de etilo 19:1 como eluyente, obteniéndose así la mezcla de isómeros libre de impurezas.

El espectro de IR muestra: Una banda a  $2830\text{ cm}^{-1}$ , que pertenece al grupo  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; dos bandas a  $1600$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes al anillo aromático, una banda a  $1575\text{ cm}^{-1}$ , de la función  $\text{Ar-C=C-}$ ; una banda a  $1200\text{ cm}^{-1}$ , perteneciente al grupo  $\text{C-O}$ ; desaparece la banda ancha de  $3700$  a  $3280\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo  $\text{-OH}$ . (Espectro No. 25).

En el espectro de RMP se observa: Una señal múltiple centrada a  $7.2\text{ ppm.}$ , que pertenece a los protones aromáticos (XVIIIc y XIIf); una señal múltiple centrada a  $6.8\text{ ppm.}$ , perte-

neciente a los protones aromáticos (XVIIb, XIXa, XIXc y XVIIIa); una señal múltiple centrada a 6.1 ppm., correspondiente a los protones del doble enlace de la cadena alifática; la integral de las señales anteriores es para diez protones; un doblete centrado a 3.75 ppm., que integra para doce protones de los cuatro grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; y dos dobletes centrados a 1.8 ppm., los cuales integran para seis protones de los grupos metilo. (Espectro No. 26).

SEPARACION DE 1-(2,4-DIMETOXIFENIL) 1-PROPENO (XVIII)  
Y 1-(2,6-DIMETOXIFENIL) 1-PROPENO (XIX)



La separación de los isómeros se realizó por medio de c.c.f., utilizando, sílica gel como soporte, y una mezcla de hexano-acetato de etilo-éter de petróleo 3:0.1:1 como eluyente. Las placas en todos los casos se corrieron dos veces.

Se aplicaron 2.0 g. de la mezcla de isómeros, distribuyen-

dolos en placas de 1 m. de longitud, y aplicando en cada una 0.3 g. del producto. Se logró separar el isómero (XVIII), obteniéndose 1.53 g. de éste, y 0.11 g. de la mezcla de ambos isómeros. Esta mezcla se aplicó en cuatro placas de 20 X 20 cm., logrando así separar el isómero (XIX), del cual se obtuvieron 31 mg.

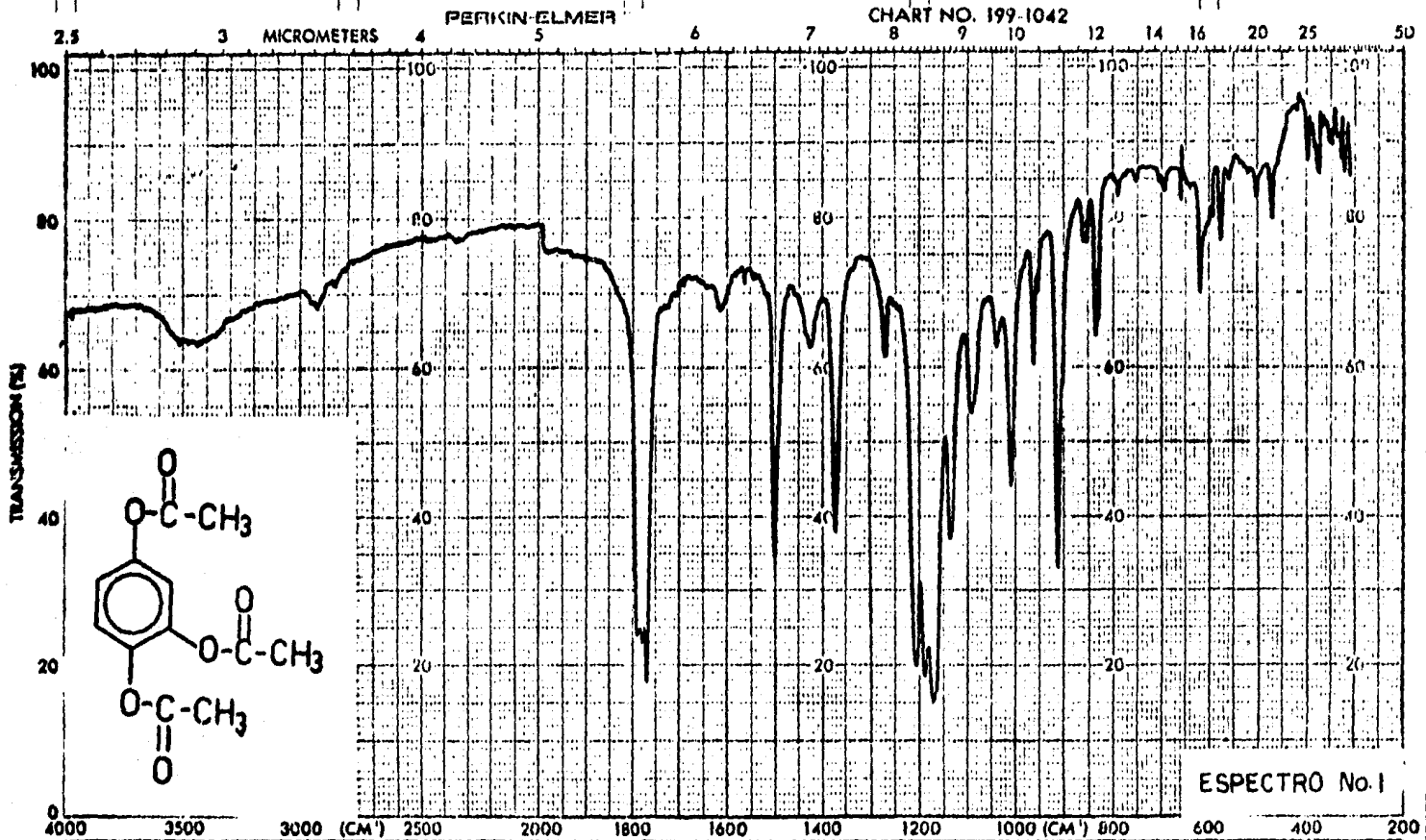
En los espectros de IR para ambos isómeros, se observan las mismas bandas principales que en la mezcla. (Espectros No. 25, 27 y 29).

Los espectros de RMN muestran:

Para el 1-(2,4-dimetoxifenil) 1-propeno (XVIII), un doblete centrado a 7.2 ppm., que integra para un protón de tipo aromático (XVIIIc); dos señales múltiples centradas a 6.4 y 6.0 ppm., que integran para cuatro protones, dos de tipo aromático (XVIIIb y XVIIIa), y dos que pertenecen al doble enlace alifático, respectivamente; un doblete centrado a 3.8 ppm., el cual integra para seis protones de los dos grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; y dos dobletes centrados a 1.8 ppm., que integran para los tres protones del metilo. (Espectro No. 28).

Para el 1-(2,6-dimetoxifenil) 1-propeno (XIX), una señal múltiple centrada a 7.2 ppm., que integra para un protón aromático (XIXb); dos señales múltiples centradas a 6.6 y 6.1 ppm., que integran para cuatro protones, dos de tipo aromático (XIXa y XIXc), y dos pertenecientes al doble enlace alifático respectivamente; un doblete centrado a 3.7 ppm., el cual integra para seis protones de los grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ; y dos dobletes centrados a 1.8 ppm., que integran para los tres protones del grupo metilo. (Espectro No. 30).

# ESPECTROS



<b>ABSCISSA</b>	<b>ORDINATE</b>	SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION <u>6.7x</u>	EXPANSION <input checked="" type="checkbox"/> % T <input type="checkbox"/> ABS	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____
SAMPLE <u>Apollon brand</u>	REMARKS <u>fract. 10</u>	SIIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Sch 14</u> DATE <u>27-11-63</u>
ORIGIN <u>Forge Pipes</u>	SOLVENT <u>KBr</u>	CELL PATH _____	REFERENCE <u>air</u>
		CONCENTRATION _____	

SAMPLE REF. NO.

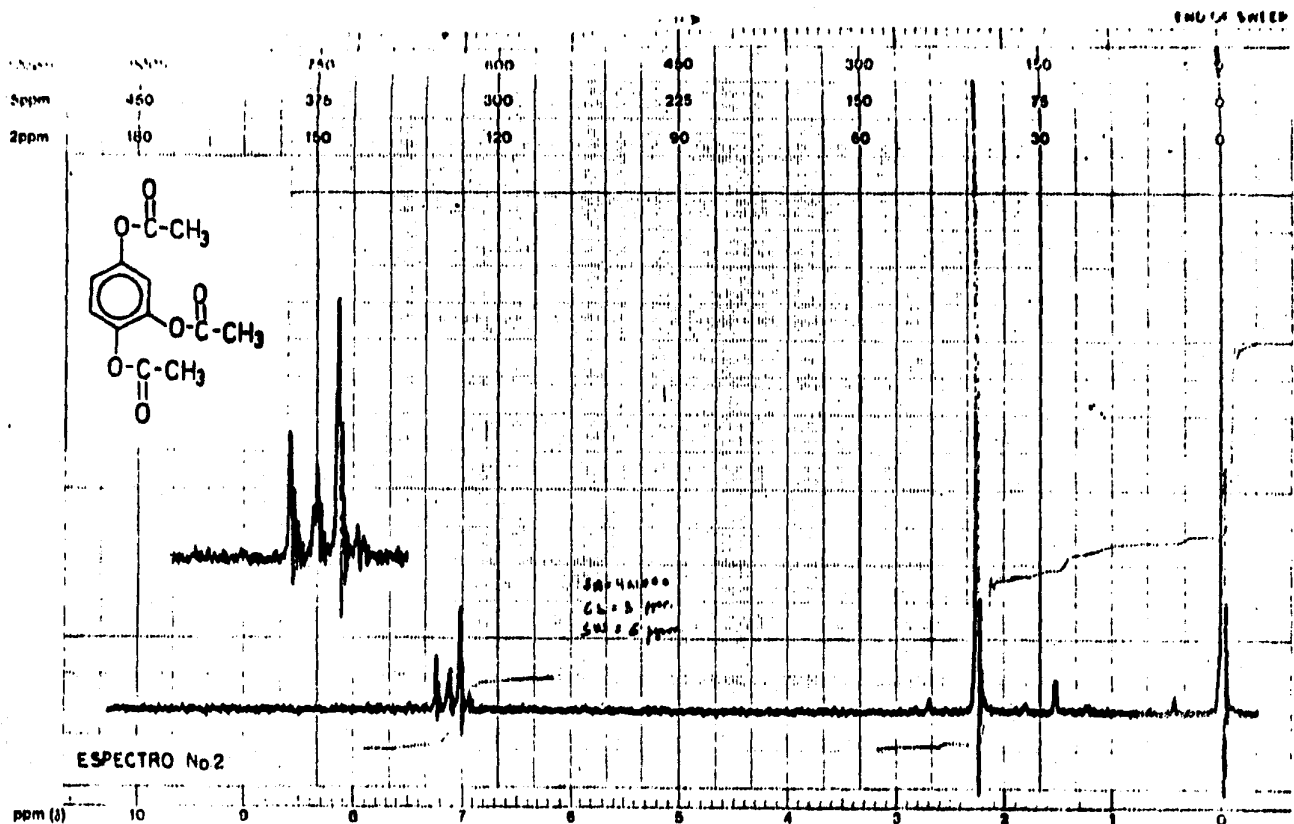
MODEL 80-1000

VARIAN INSTRUMENTS



varian instrument division

3401 st. louis, california



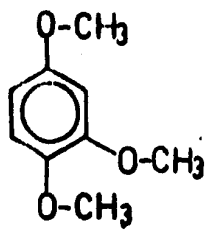
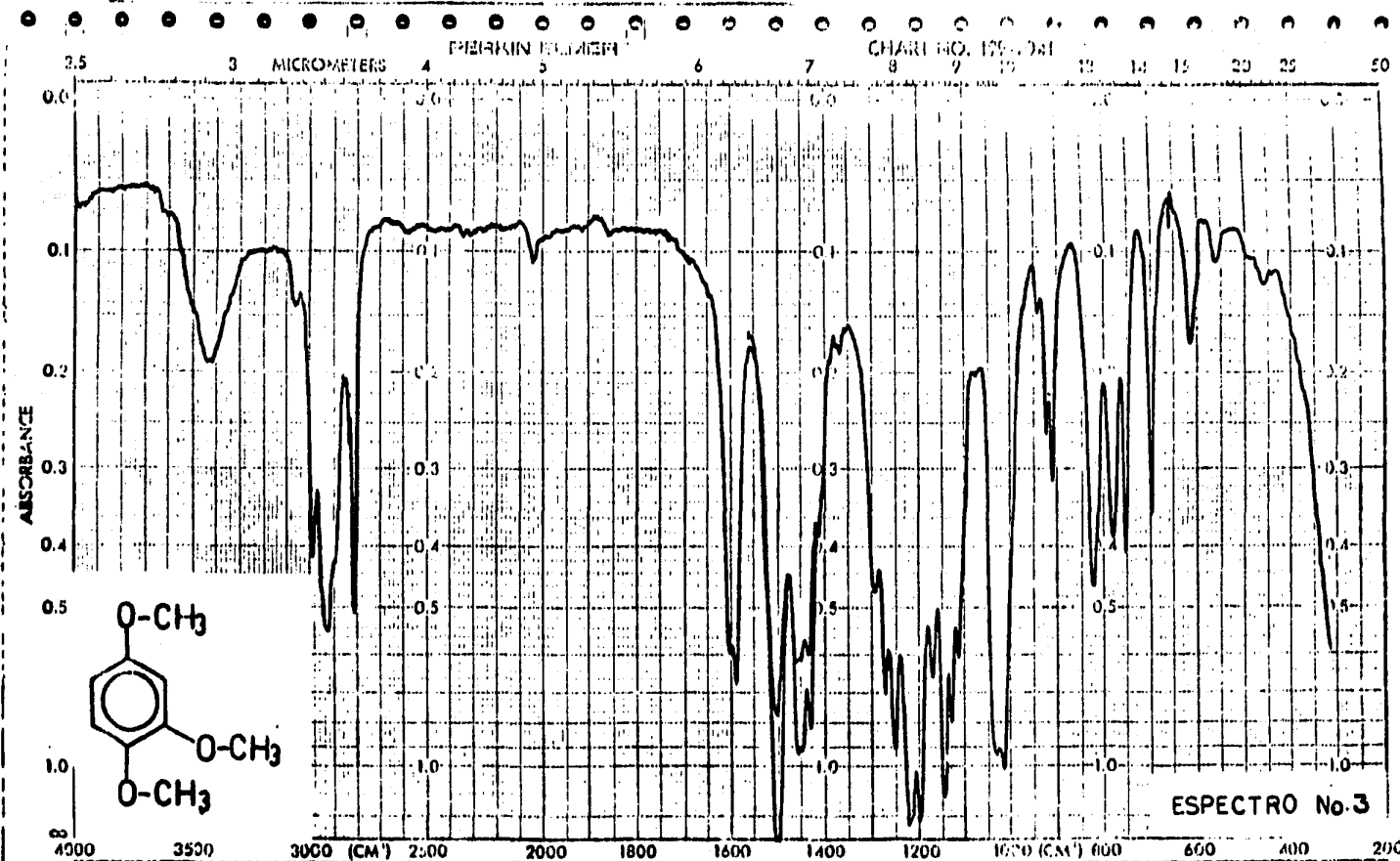
ESPECTRO No 2

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL.  $10 \times 100$  SWEEP TIME 5 min NUCLEUS  $^1H$  SAMPLE: *1000* OPERATOR *Alj...*

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 7.25 DATE *11-1-60*

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG RF POWER 0.01 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP.  $^{\circ}C$  SOLVENT: *CDCl3* SPECTRUM NO *1000*

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE REF. NO. 7-203

ABSORBER EXPANSION _____	ORDINATE EXPANSION _____ % T. _____ ABS. _____	SCAN TIME _____ 12 MULTIPLIER _____ 1 SLIT PROGRAM _____ D	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM TIME DRIVE _____ OPERATOR _____ Cheln DATE 11/14/51
SAMPLE ORIGIN _____  CH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	REMARKS _____ <i>película</i>	SOLVENT _____ CONCENTRATION _____	CELL PATH _____ REFERENCE _____ <i>air</i>



PATENT PENDING

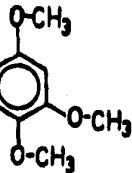
varian instrument division

palo alto, california



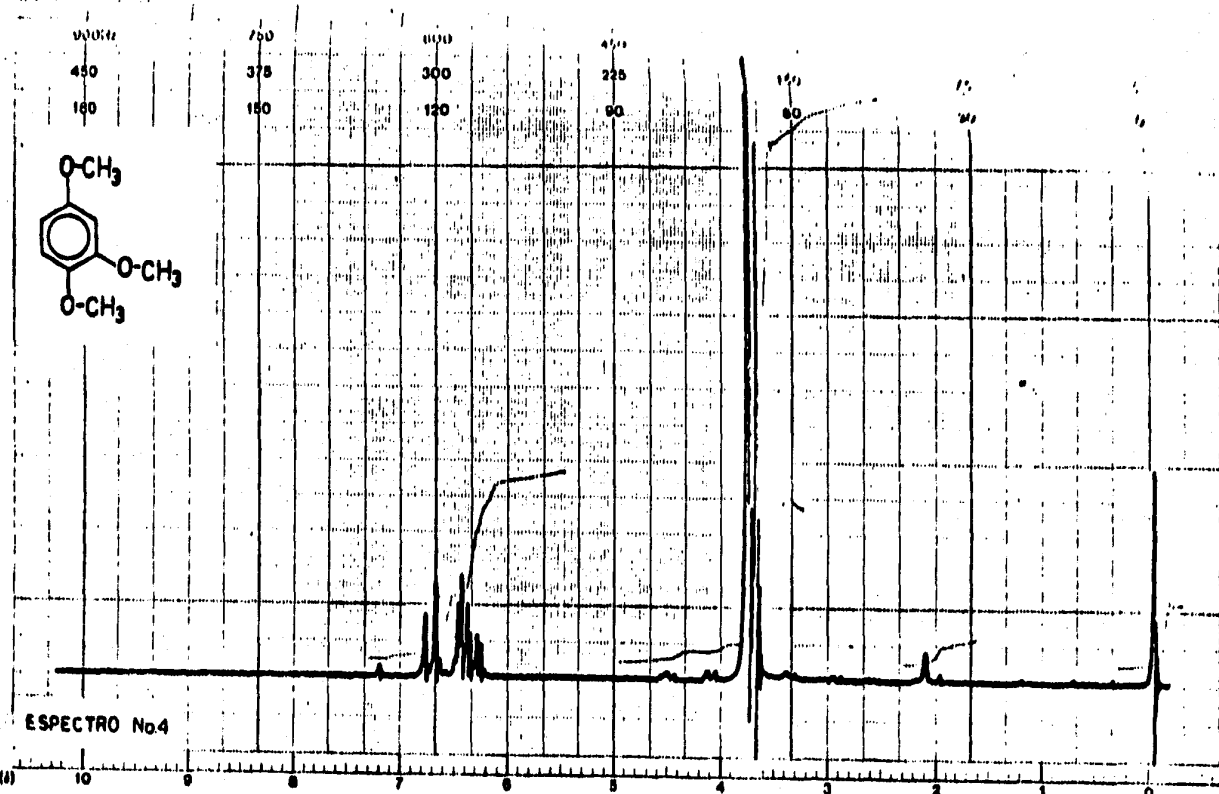
START OF SWEEP

10ppm  
5ppm  
2ppm



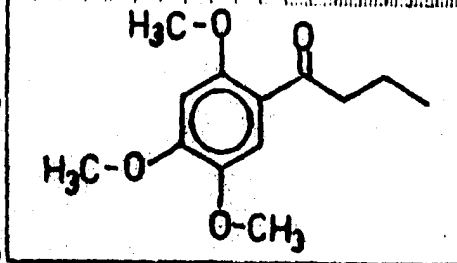
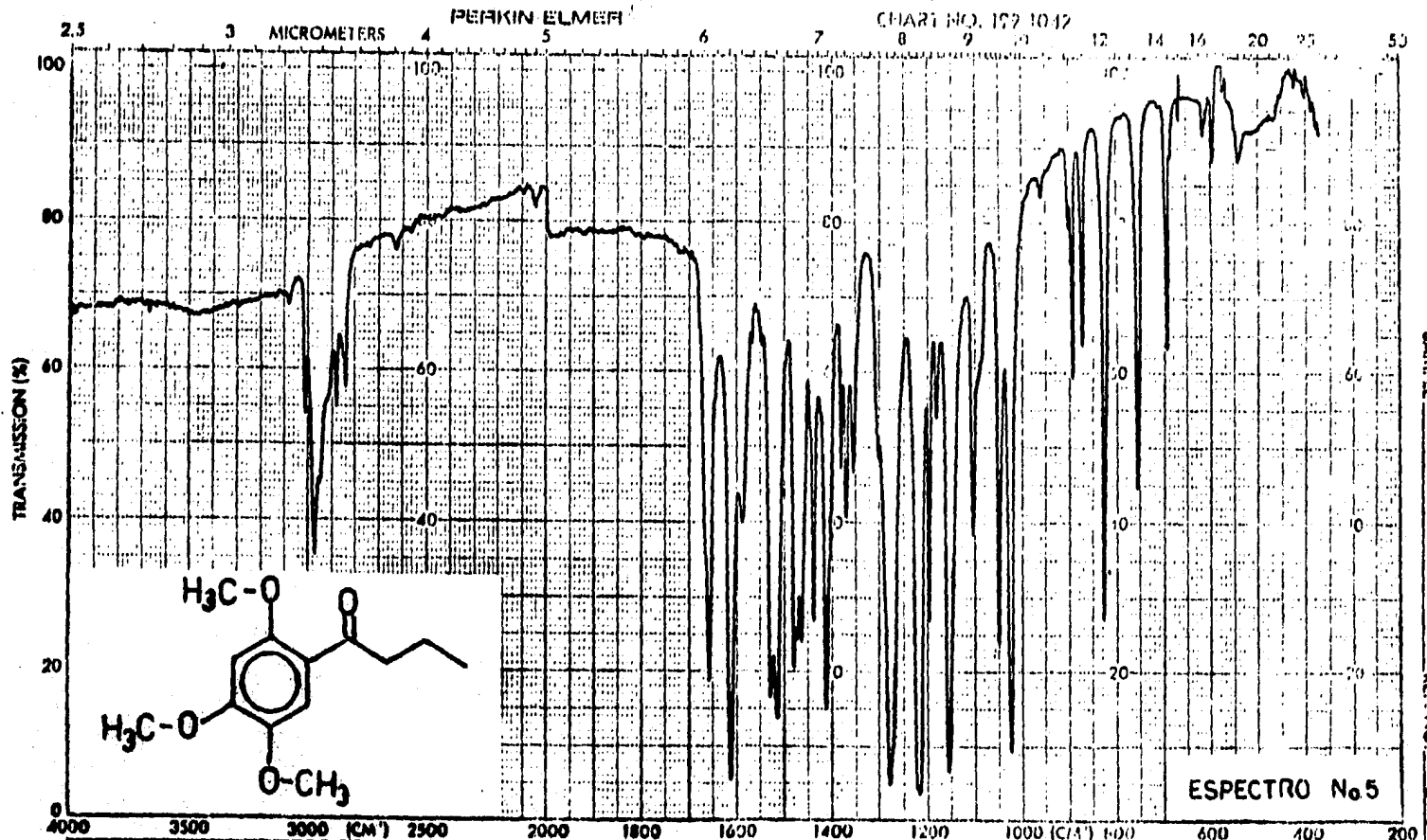
ESPECTRO No.4

ppm (τ)



LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 6.5 x 100 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE: Diels A OPERATOR dequadr  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 11-20-83  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM NO 8855  
 DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



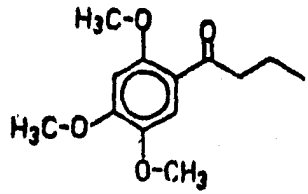
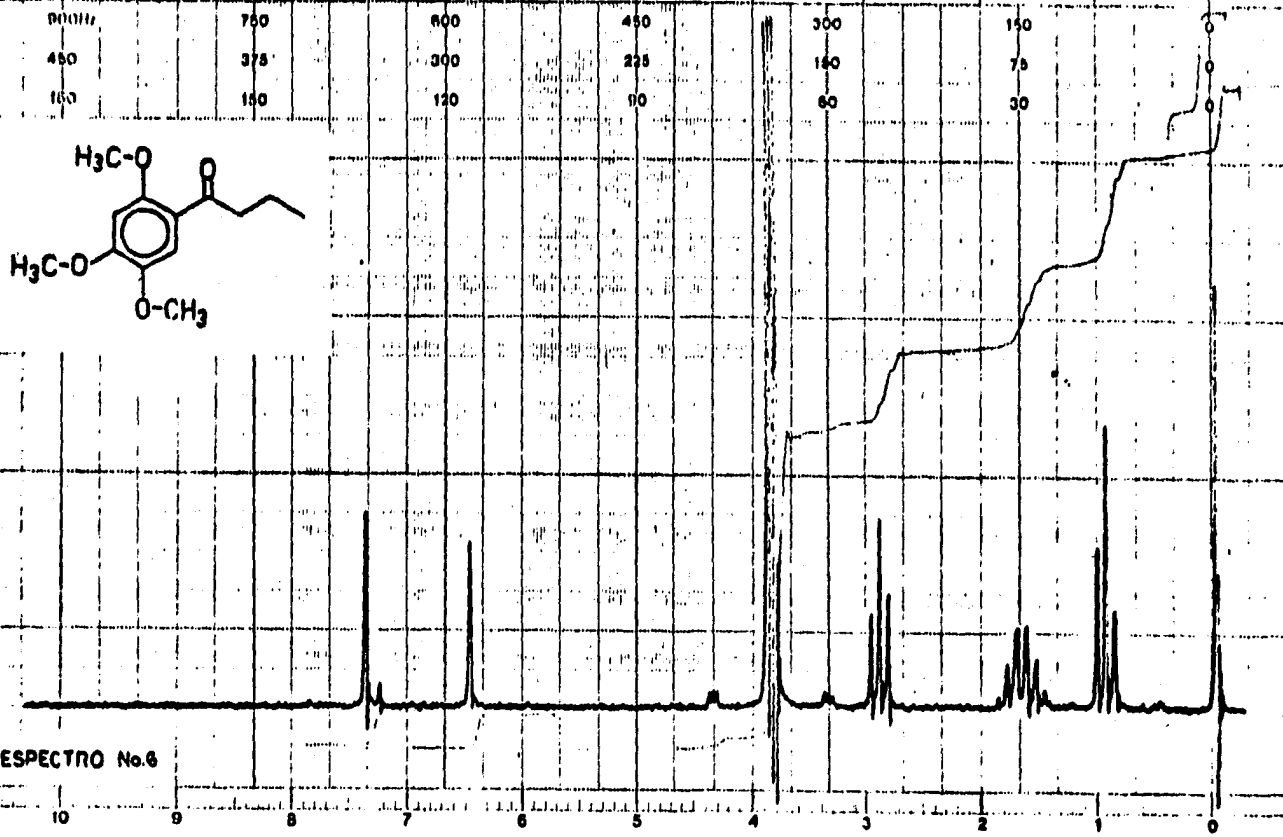
ABSXISSA EXPANSION <u>900x</u> SAMPLE <u>949 075</u> ORIGIN <u>Jana Kaya</u>	ORDINATE EXPANSION % T _____ ABS _____ REMARKS <u>pastilla</u>	SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>N</u> SOLVENT <u>Et-O</u> CONCENTRATION _____	SINGLE BEAM REP. SCAN _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Chela</u> DATE <u>29/VI/73</u> CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u>
---	--	---	---

SAMPLE REF. NO. 157 1042

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

START OF SWEEP >-H> END OF SWEEP

10ppm  
8ppm  
2ppm



varian instrument division

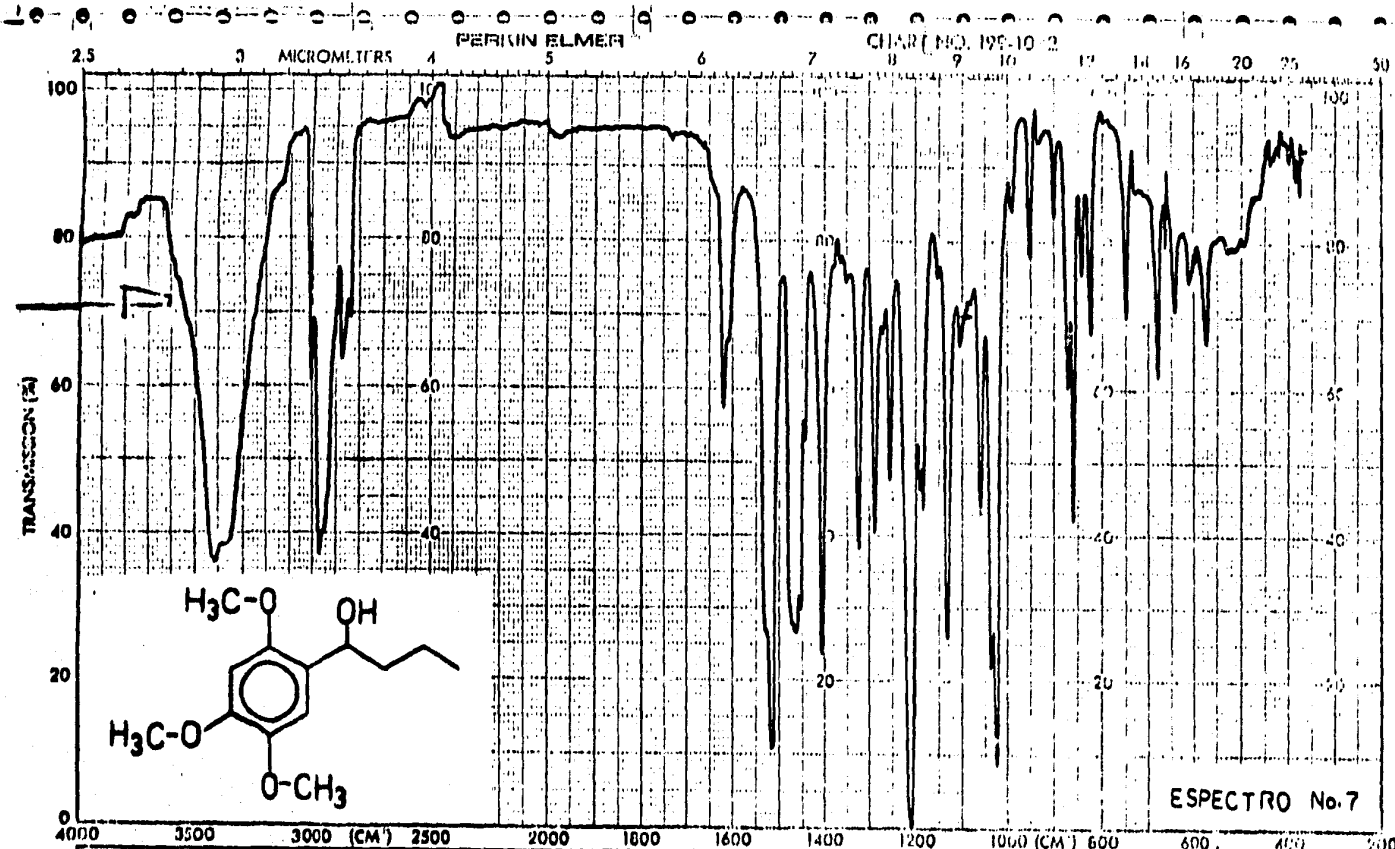


ESPECTRO No.6

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 1.000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE: *aliquota G.P.* OPERATOR: *Alipredario C.*

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.01 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE: *20-10-82*

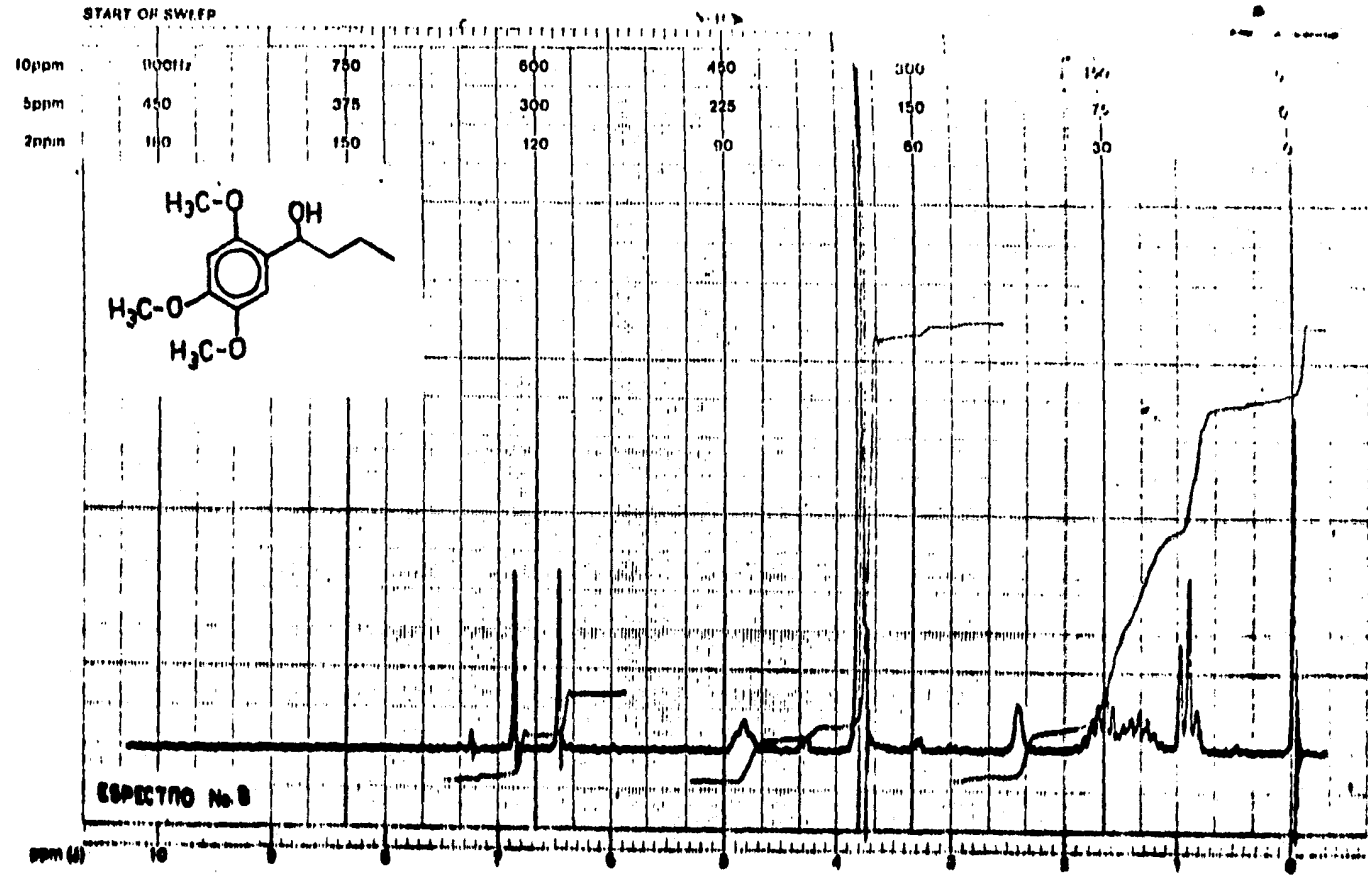
DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. *mf* SOLVENT: *CDCl3* SPECTRUM NO. *3787*



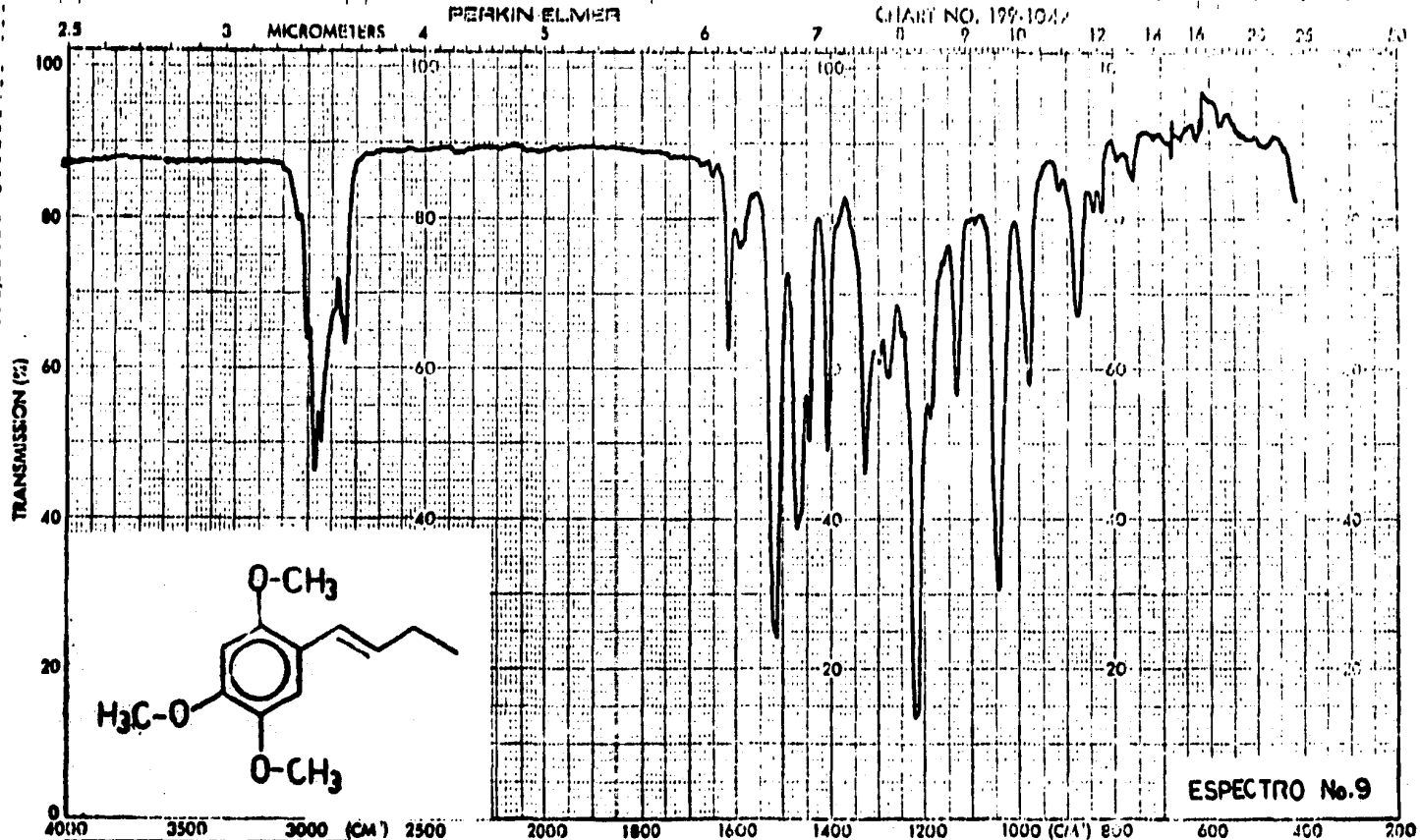
ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	SINGLE BEAM
EXPANSION <i>10x</i>	EXPANSION	MULTIPLIER <i>12</i>	
	% T	SLIT PROGRAM <i>0</i>	OPERATOR <i>Chela</i>
SAMPLE ORIGIN <i>one one Doble Pina</i>	REMARKS <i>partula</i>	SOLVENT CONCENTRATION <i>KBr</i>	DATE <i>7/18/58</i>
			CELL PATH REFERENCE <i>one</i>

varian instrument division

palo alto, california



LOCK POS.....	ppm	SPECTRUM AMPL. 1.5 μV	SWEEP TIME 2 min	NUCLEUS <sup>1</sup> H	SAMPLE: 3.26 g	OPERATOR
LOCK POWER.....	mG	FILTER 3.5 kHz	SWEEP WIDTH 10 ppm	ZERO REF. TMS	DATE 9-10-63	
DECOUPLE POS.....	ppm	RF POWER 3.5 μV	END OF SWEEP 0 ppm	SAMPLE TEMP. 0 °C	SOLVENT: CDCl <sub>3</sub>	SPECTRUM NO. 1000



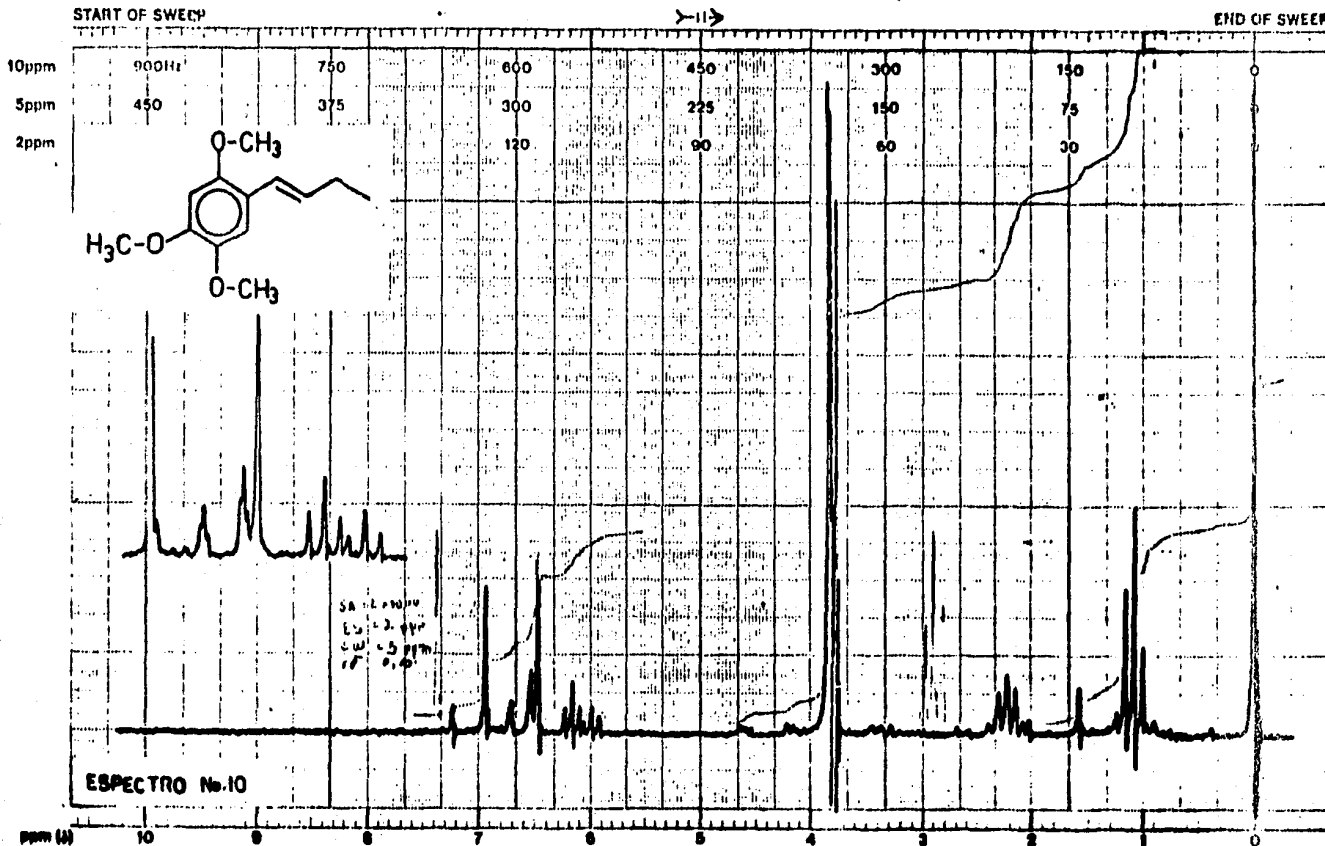
<p>ABSCISSA</p> <p>EXPANSION <u>0.110</u></p> <p>SAMPLE <u>0.05 gms</u></p> <p>ORIGIN <u>Dalila Perez G.</u></p>	<p>ORDINATE</p> <p>% T _____ ABS _____</p> <p>REMARKS <u>pequena</u></p>	<p>SCAN TIME <u>1.2</u></p> <p>MULTIPLIER <u>1</u></p> <p>SLIT PROGRAM <u>4</u></p> <p>SOLVENT _____</p> <p>CONCENTRATION _____</p>	<p>REP. SCAN _____ SINGLE BEAM</p> <p>TIME DRIVE <u>10</u></p> <p>OPERATOR <u>Monsieur Chela 11/10/93 A-53</u></p> <p>CELL PATH _____</p> <p>REFERENCE <u>na</u></p>
--	--	---	--

REF. NO. 7323

PRINTED IN U.S.A.

VARIAN NO. 940200-03

varian instrument division  
palo alto, california

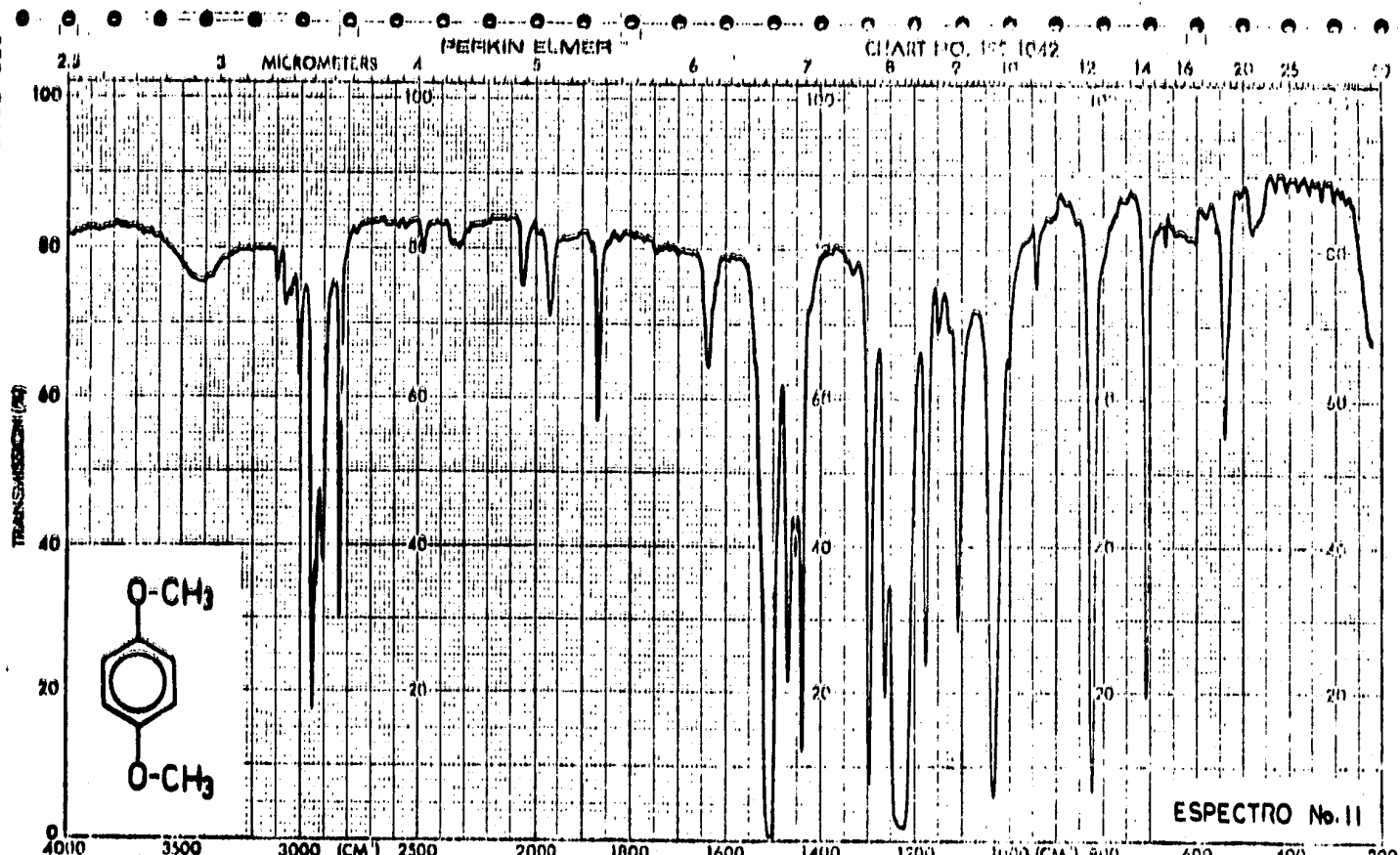


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 10.010.9 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE: Dole P OPERATOR Alejandro

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 9.0 1.000 SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 10-11-63

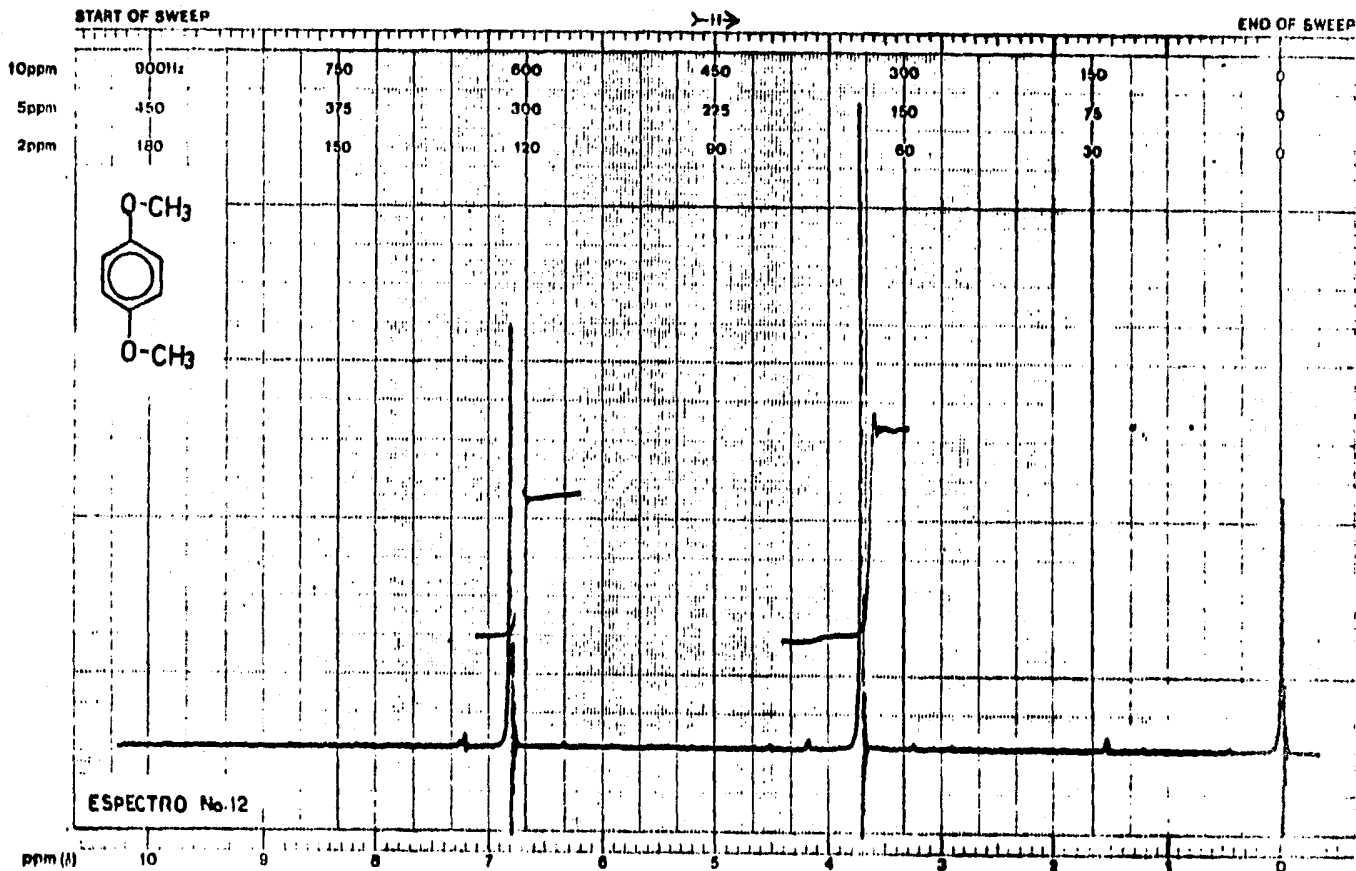
DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.01 mG END OF SWEEP 2 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM NO. 1287



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME		PER SCALE	
EXPANSION		EXPANSION		MULTIPLIER		SINGLE BEAM	
7.50		% T		SLIT PROGRAM		DATE 3. 21. 63	
SAMPLE		REMARKS		SOLVENT		CONCENTRATION	
ORIGIN				CONCENTRATION		REFERENCE	

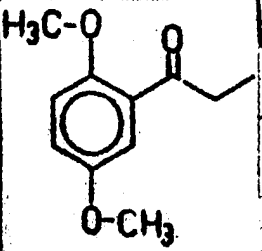
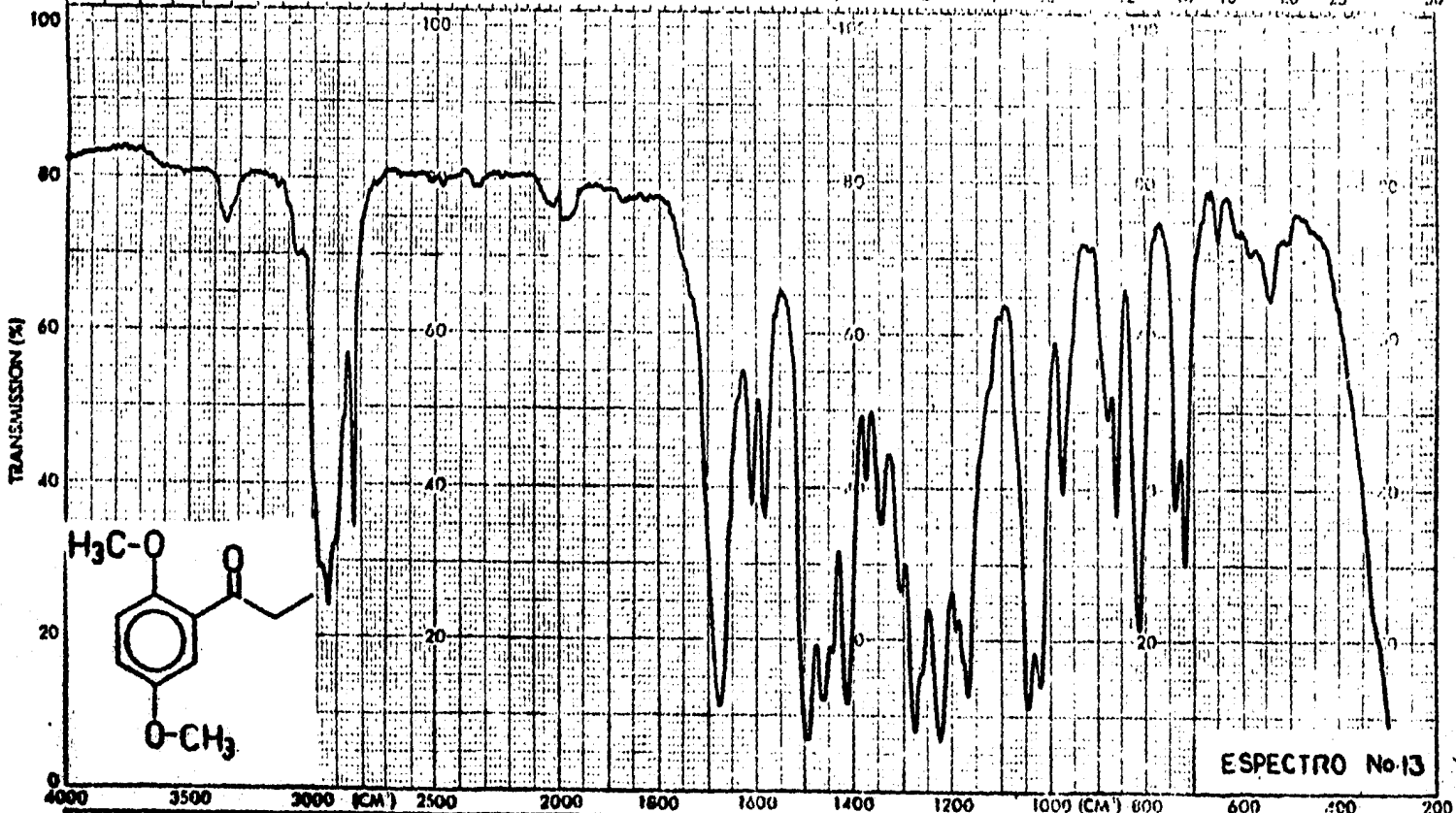






EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL.  $10 \times 100$  SWEEP TIME 5 min NUCLEUS: H SAMPLE: DMSO-d<sub>6</sub> OPERATOR: Alexandra  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER: 0.05 SWEEP WIDTH 20 ppm ZERO REF. TMS DATE: 5-20-63  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 19 °C SOLVENT: DMSO SPECTRUM NO. 1341  
 DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG



ESPECTRO No. 13

SAMPLE REF. NO. 7225

EXPANSION <u>ONE</u> ABSCISSA <u>ONE</u>		ORDINATE EXPANSION _____ % T _____ ABS _____		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>1</u>		REP. SCAN SINGLE BEAM TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Clula</u> DATE <u>8/2/72</u>	
SAMPLE ORIGIN <u>Solita ORC Peru</u>		REMARKS <u>pelueta</u>		SOLVENT _____ CONCENTRATION _____		CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u>	

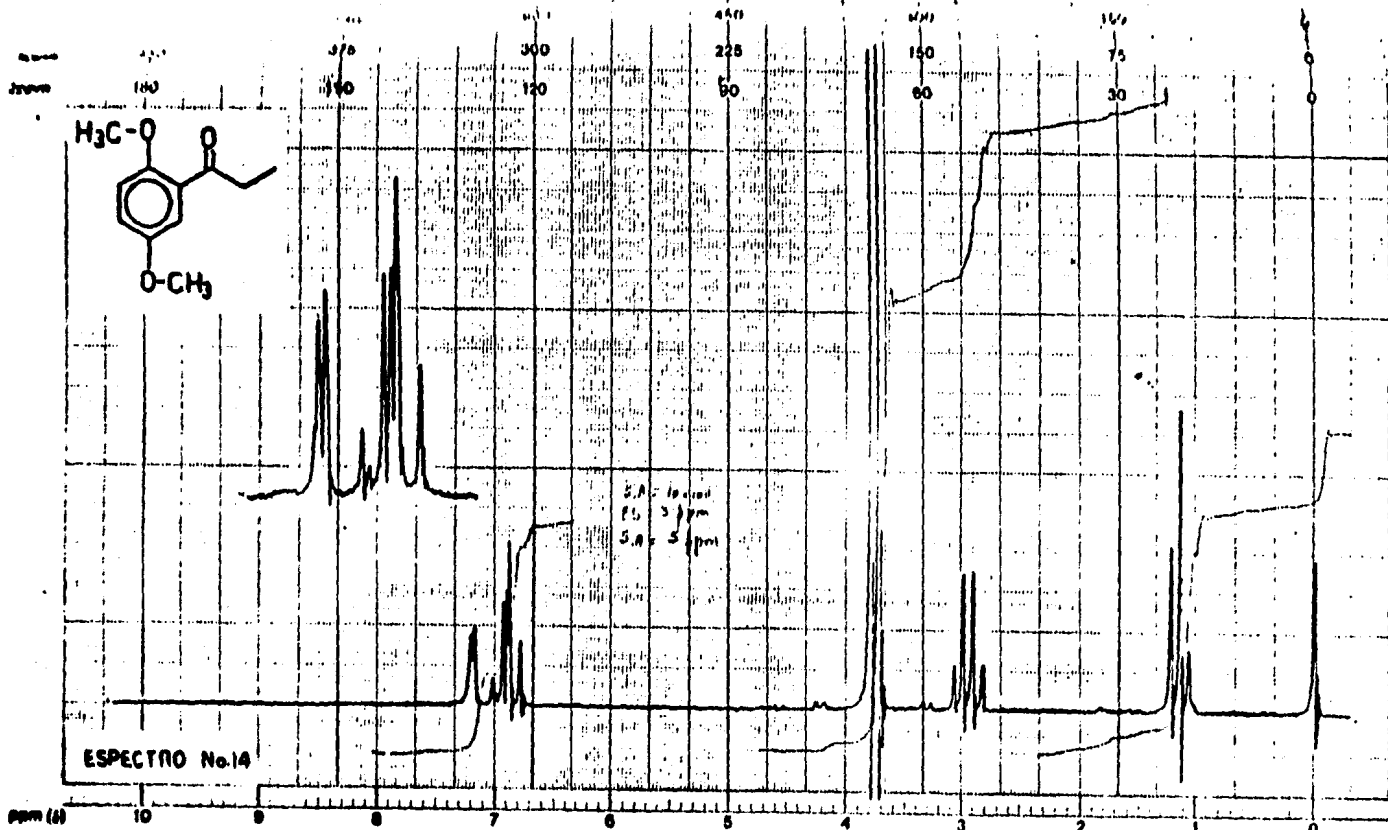
MODEL NO. 80-10-01

VARIAN INSTRUMENTS

varian instrument division



pat. off. california

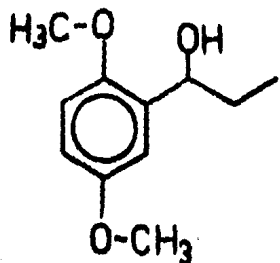
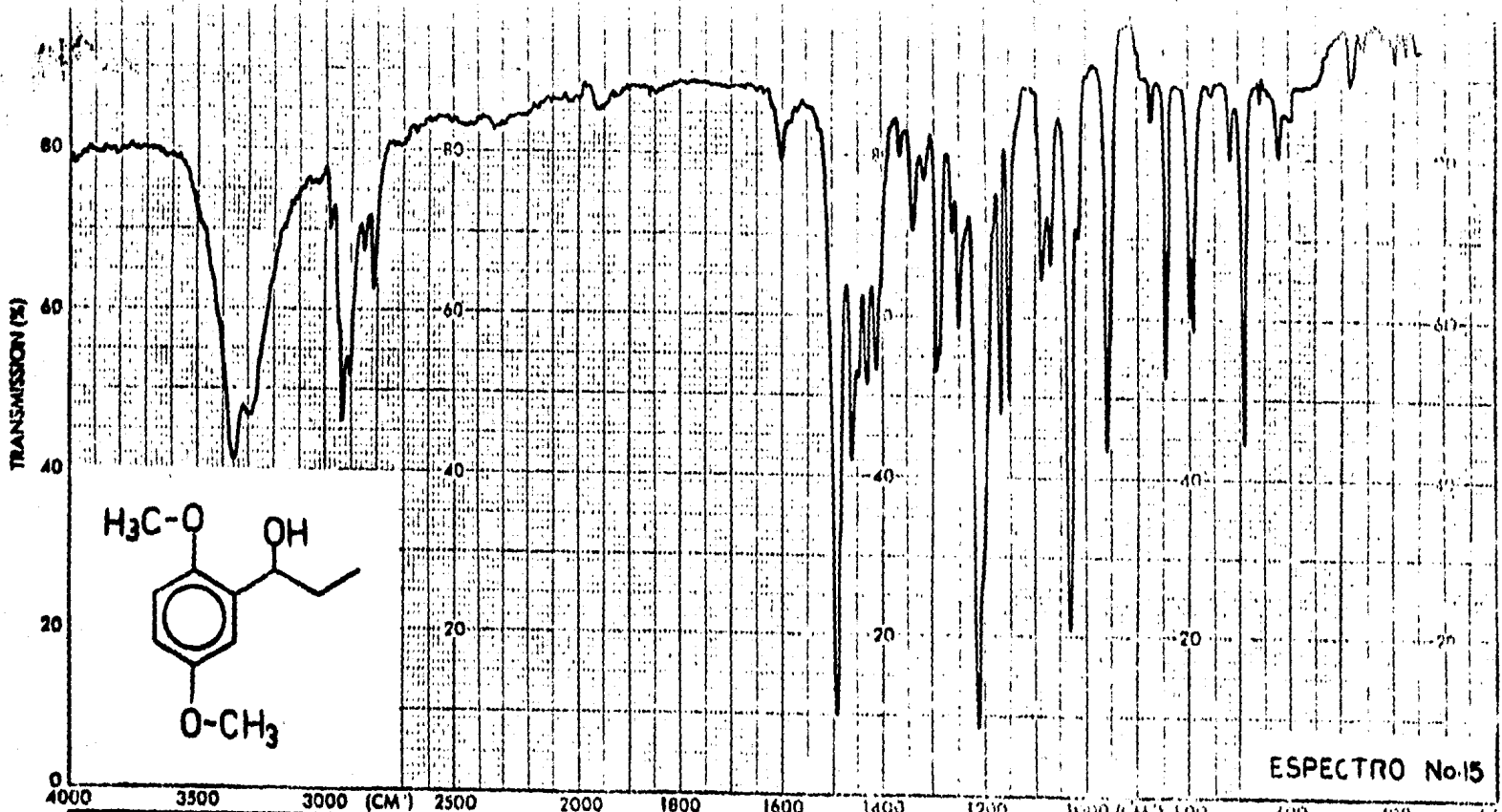



LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 5.9 vol SWEEP TIME 6 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE: Distil P OPERATOR Myonidine

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 21 - 5 - 62

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM NO. 1000

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

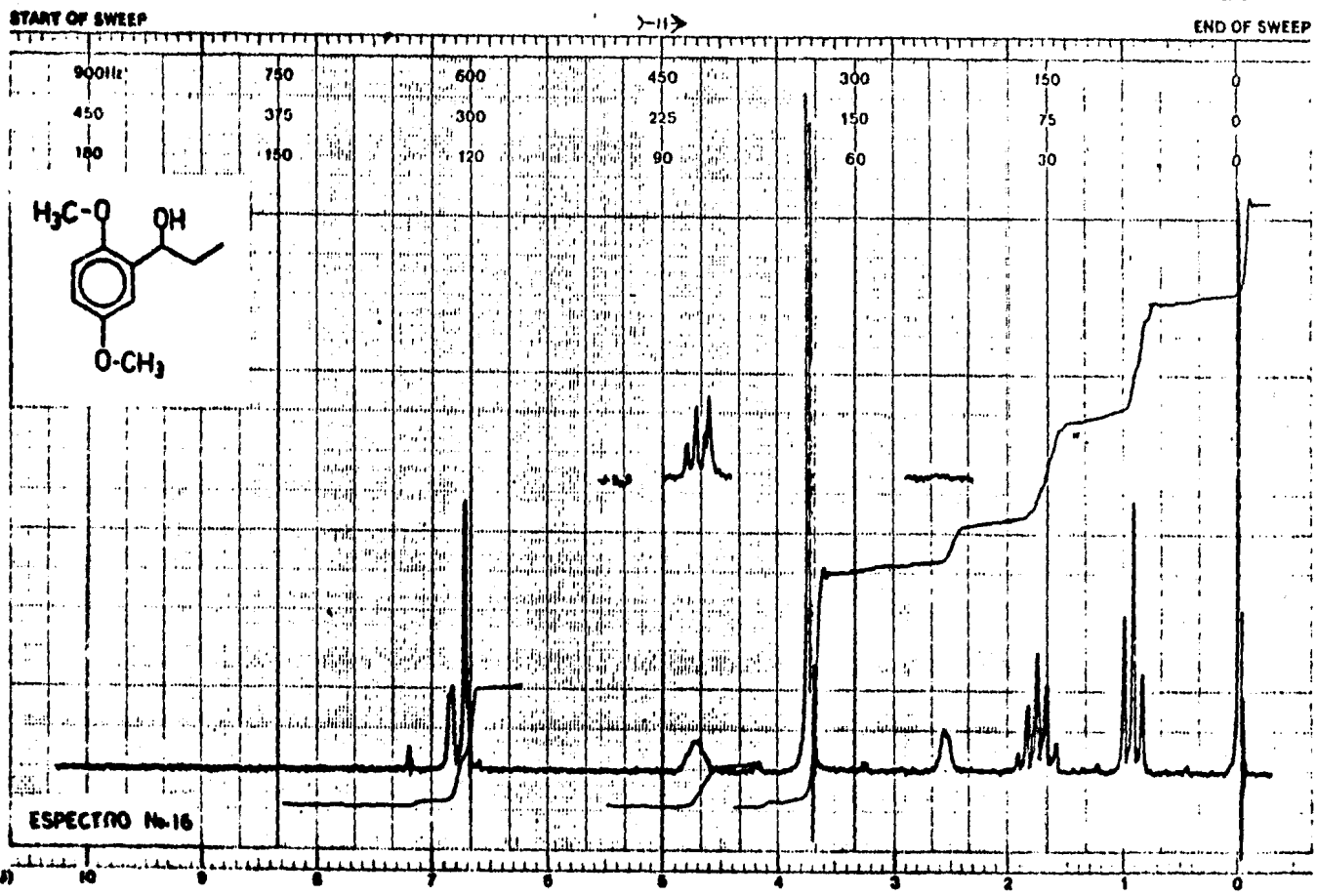


ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME	12	REP. SCAN	SINGLE BEAM
EXPANSION	OH OH	EXPANSION	% T	MULTIPLIER	1	REP. SCAN	
SAMPLE ORIGIN	 Pastele para	REMARKS	Pastille	SPLIT PROGRAM	N	ORIGIN	Alcala
				SOLVENT	KBr	CELL PATH	
				CONCENTRATION		REFERENCE	axis

SAMPLE NO. 242  
 SER. NO. 242

MODEL NO. V3300-01

varian instrument division Palo Alto, California

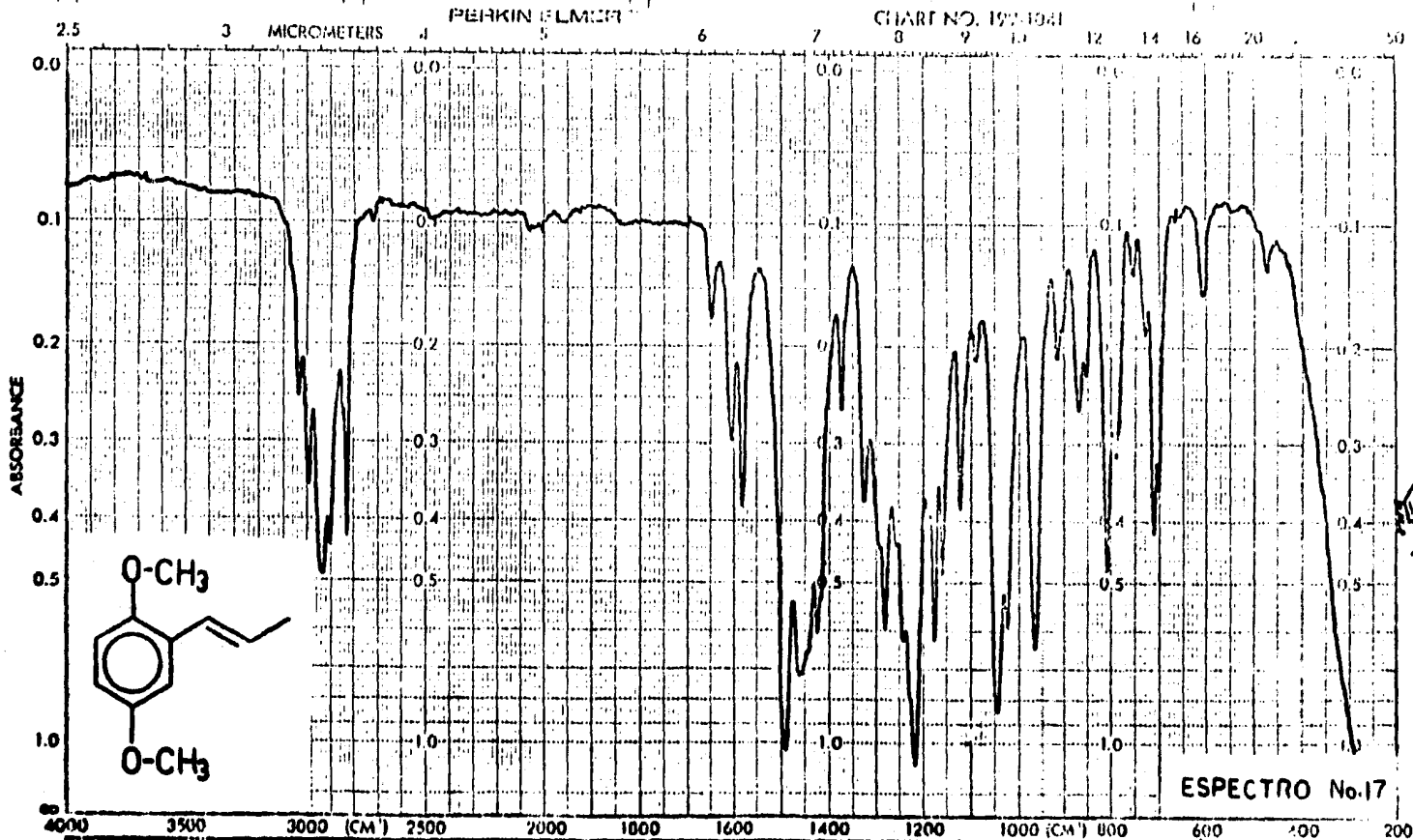


LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 1 x 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS 1H SAMPLE: Dist? OPERATOR apm

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.01 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 01-15-68

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl3 SPECTRUM NO. 8888

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



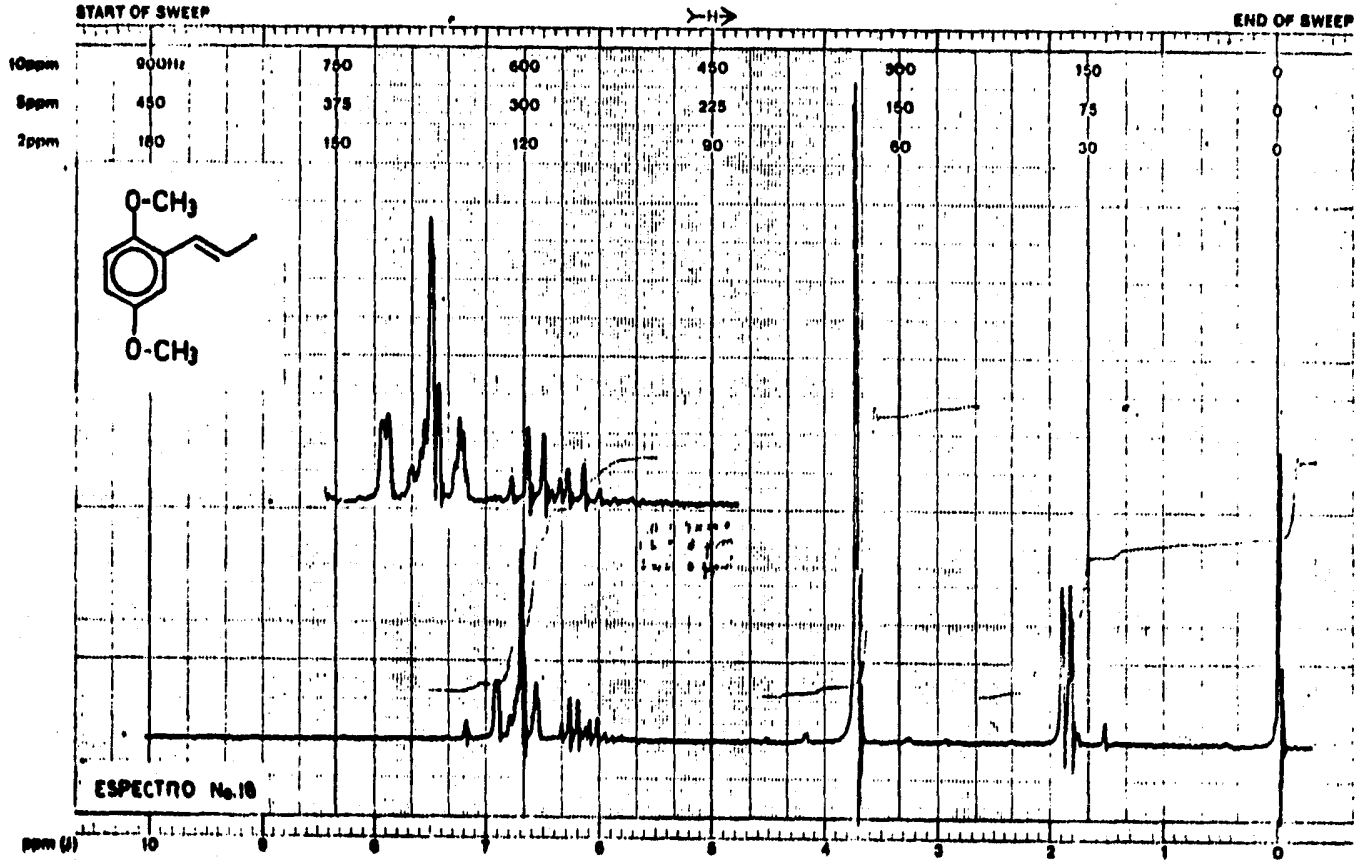
EXPANSION	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN SINGLE BEAM
ABSCISSA	% T	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE
SAMPLE ORIGIN <u>one Delta para</u>	REMARKS <u>película</u>	SLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Chela</u> DATE <u>19/5/59</u>
		SOLVENT	CELL PATH
		CONCENTRATION	REFERENCE <u>nil</u>

SAMPLE REF. NO. 563

PRINTED IN U.S.A.

varian instrument division

palo alto, california

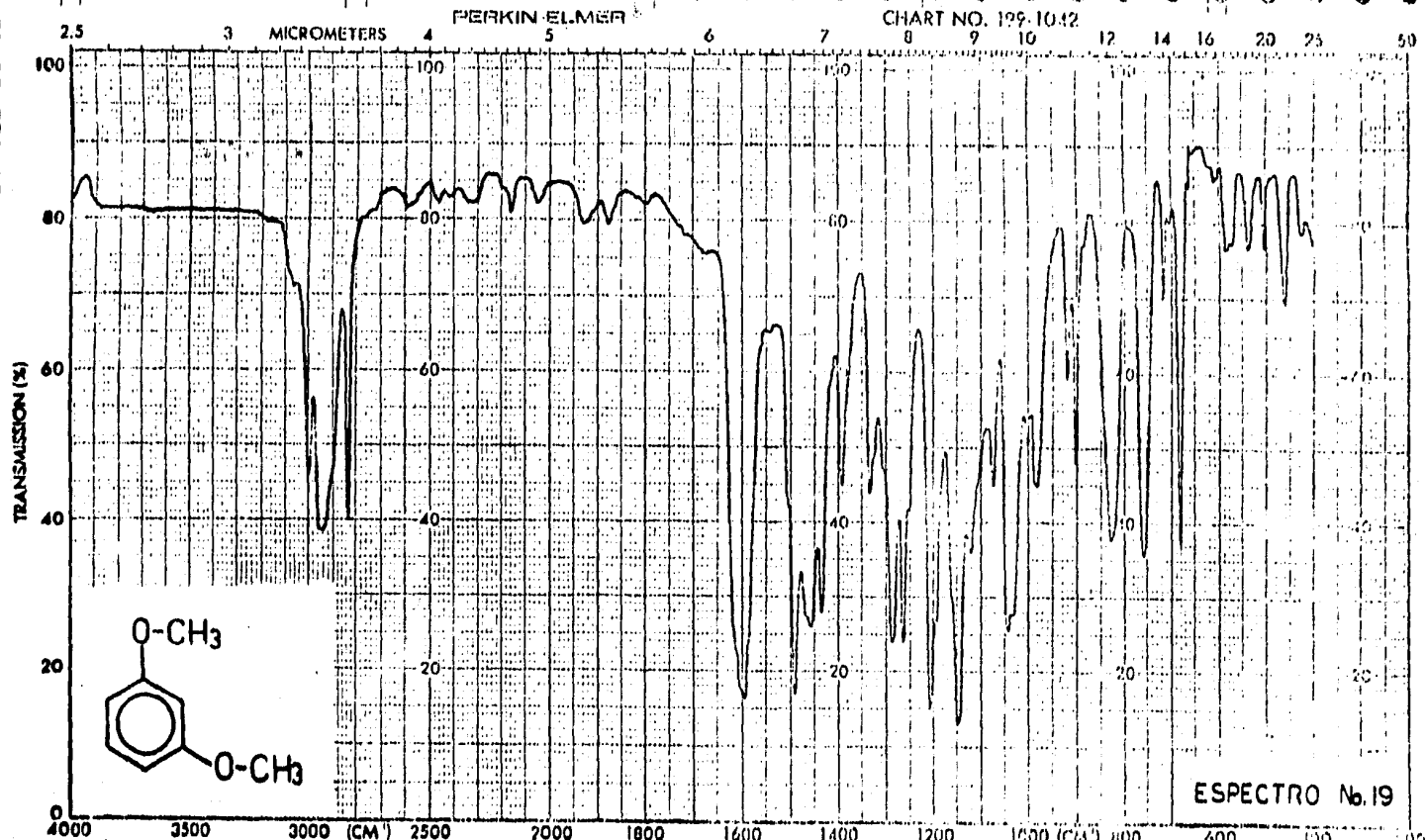


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm    SPECTRUM AMPL. 1200    SWEEP TIME 5 min    NUCLEUS 1H    SAMPLE: Dalich 7    OPERATOR Aljandani

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG    FILTER 0.1 sec    SWEEP WIDTH 10 ppm    ZERO REF. F.H.S.    DATE 10-5-64

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm    RF POWER 0.15 mG    END OF SWEEP 0 ppm    SAMPLE TEMP. 0 °C    SOLVENT: C3H6    SPECTRUM NO. 1512



ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME
EXPANSION 7.33	EXPANSION % T - ABS	12
SAMPLE of <i>1,3-dimethoxybenzene</i>	REMARKS <i>petrol</i>	MULTIPLIER 1
ORIGIN <i>Perkin-Elmer</i>		SIT PROGRAM <i>h</i>
	SOLVENT	REP. SCAN
	CONCENTRATION	TIAL DRIVE
		OPERATOR <i>Rubin</i>
		SINGLE SCAN
	CELL PATH	PARTIAL B3
	REFERENCE	

SAMPLE REF. NO.



PRINTED IN U.S.A.

VARIAN INSTRUMENTS



varian instrument division

palo alto, california

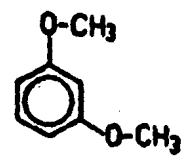
START OF SWEEP

→ 11 →

END OF SWEEP

10ppm  
5ppm  
2ppm

800Hz	750	600	450	300	150	0
450	375	300	225	150	75	0
150	150	120	90	60	30	0



ESPECTRO No 20

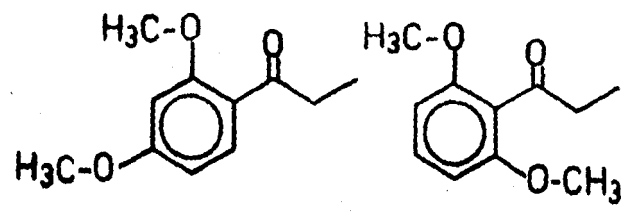
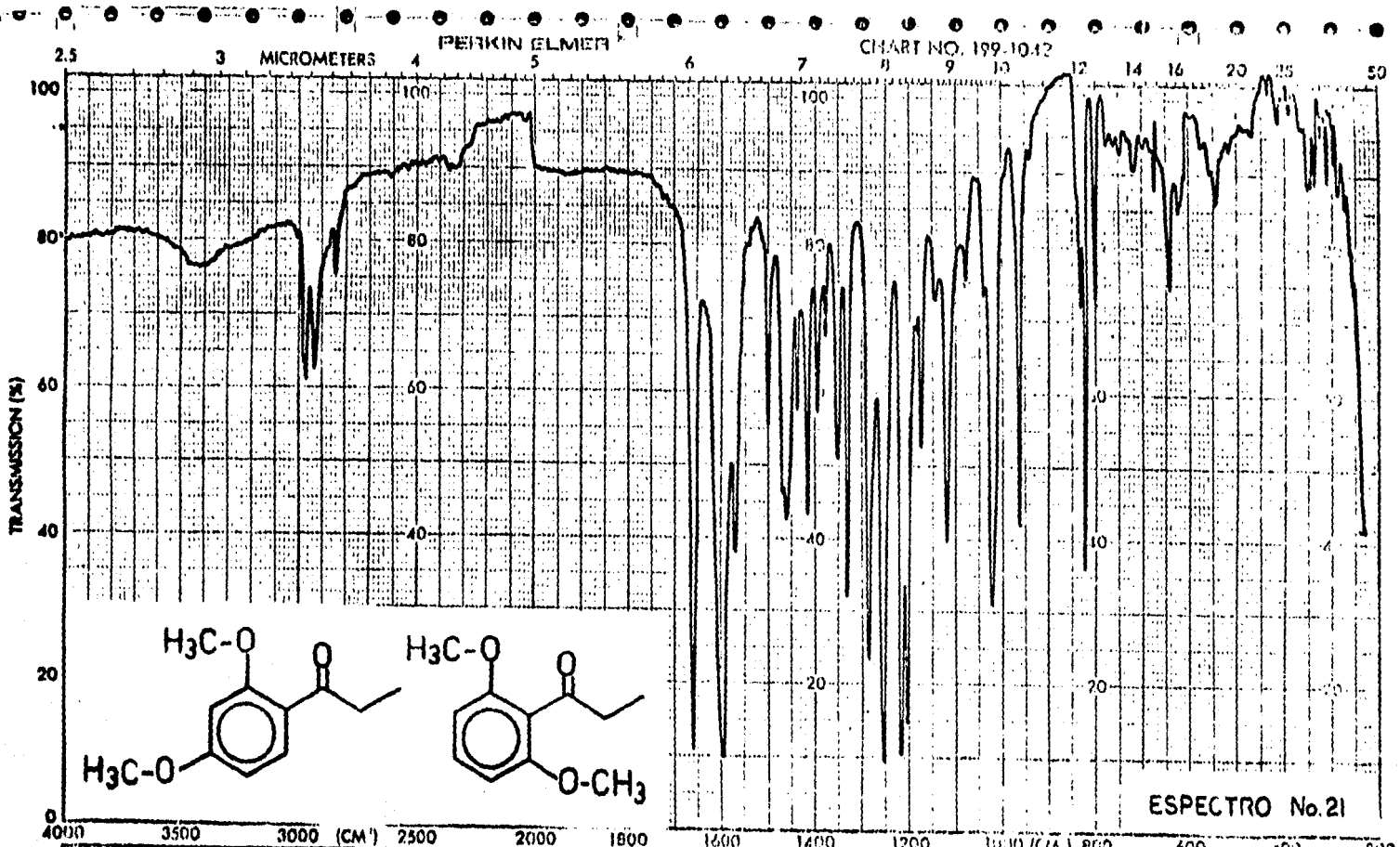
ppm (τ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 1.2 mV SWEEP TIME 1 min NUCLEUS H SAMPLE: Aljara OPERATOR Aljandria

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.01 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 6-20-75

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.01 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 17 °C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM NO. 2001

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



ABSCISSA EXPANSION <u>0.1</u>	ORDINATE EXPANSION <u>ABS</u>	SCAN TIME <u>60</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>1</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u> FINE DRIVE <u>10</u> OPERATOR <u>...</u>
SAMPLE ORIGIN <u>Alexander Novosil</u>	REMARKS <u>...</u>	SOLVENT <u>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u> CONCENTRATION <u>...</u>	DATE <u>10.15.63</u> CELL PAIR <u>...</u> REFERENCE <u>...</u>

SAMPLE REF. NO. 32/12

FORM NO. V-1000 (10-64)

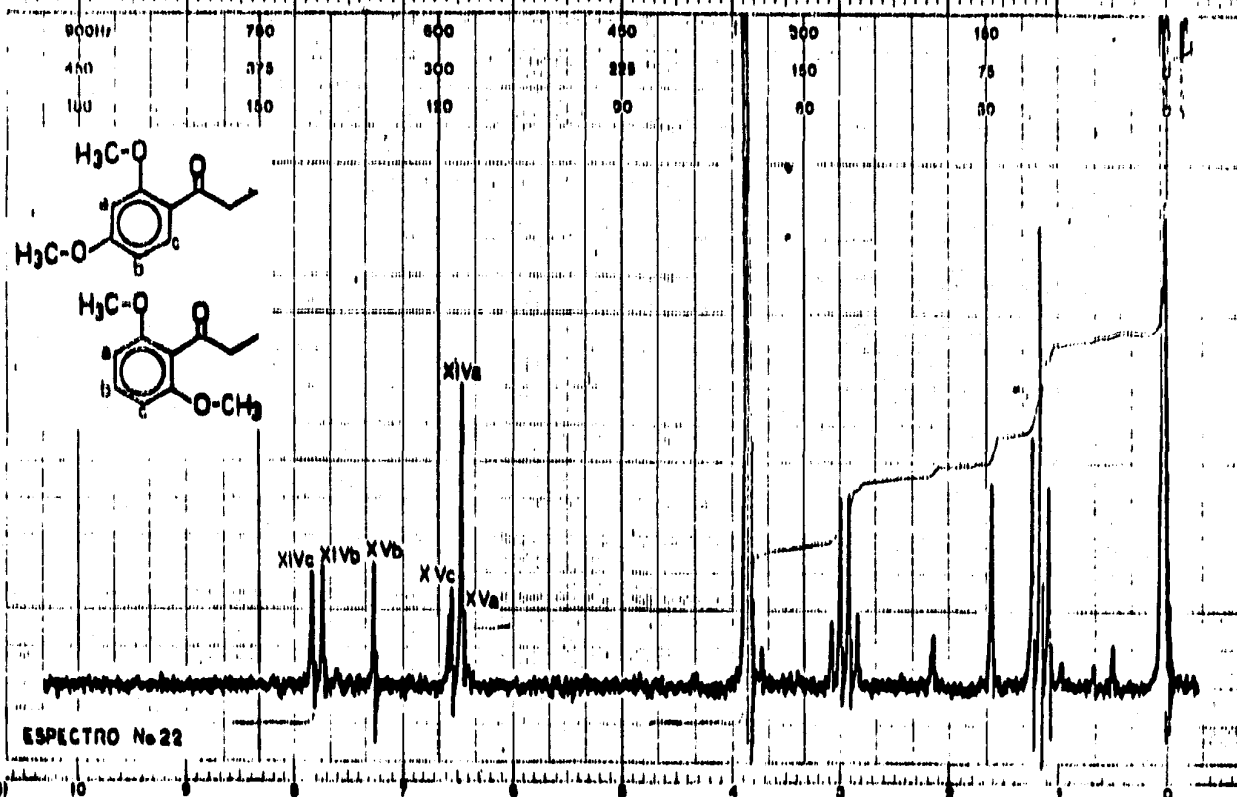
varian instrument division



START OF SWEEP

END OF SWEEP

10ppm  
5ppm  
2ppm

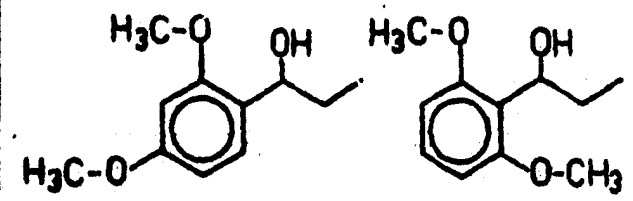
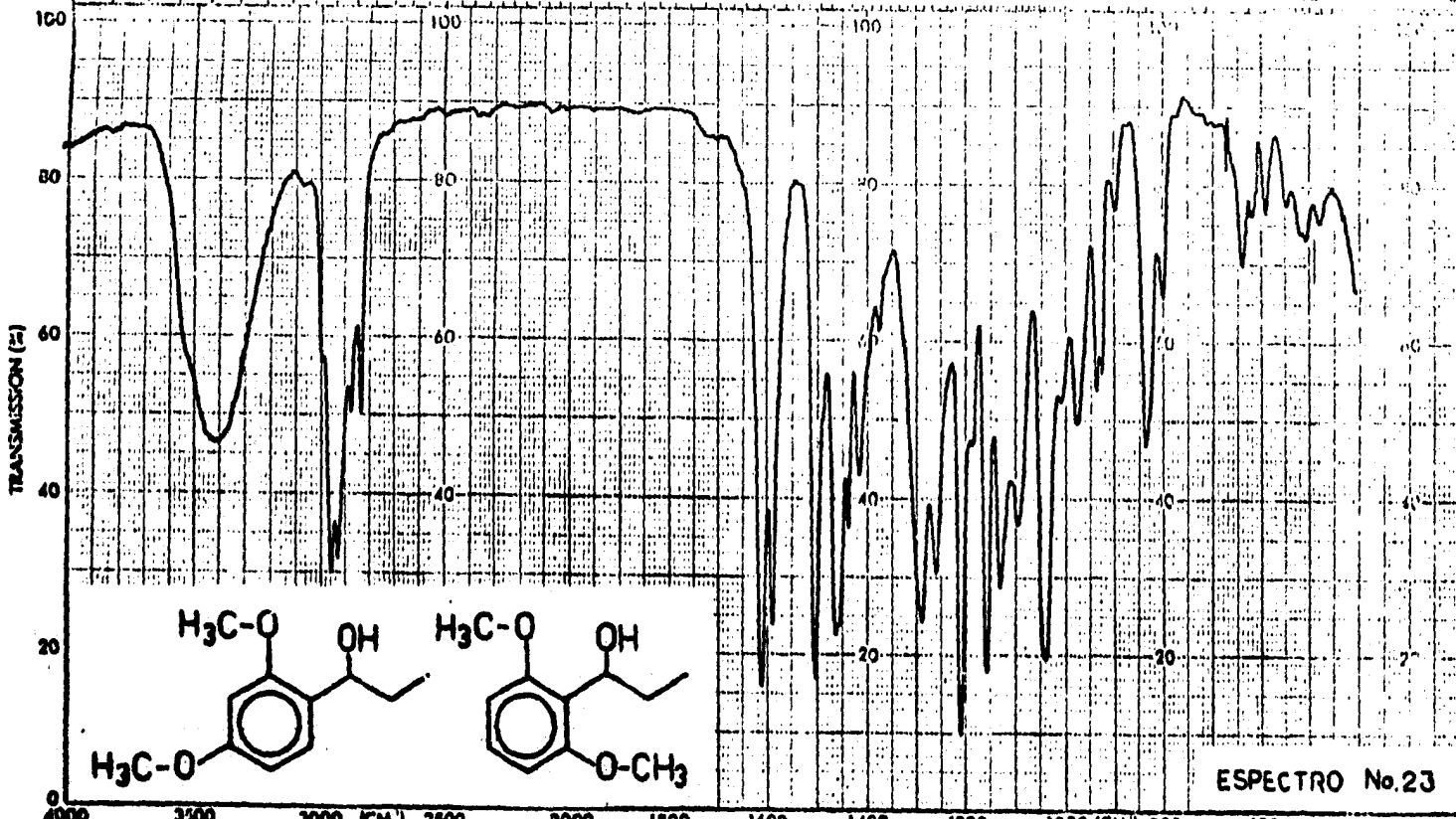


ESPECTRO No 22

LOCK POS. .... ppm SPECTRUM AMPL. 1.5 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE: alipasa OPERATOR Rijankin  
 LOCK POWER .... mG FILTER 0.01 SWEEP WIDTH 8 ppm ZERO REF. TAD DATE 7-2-63  
 DECOUPLE POS. .... ppm RF POWER 0.1 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. A °C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM NO. 8039  
 DECOUPLING POWER .... mG

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

2.5 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 20 25  
 PERKIN-ELMER CHART NO. 117 1010

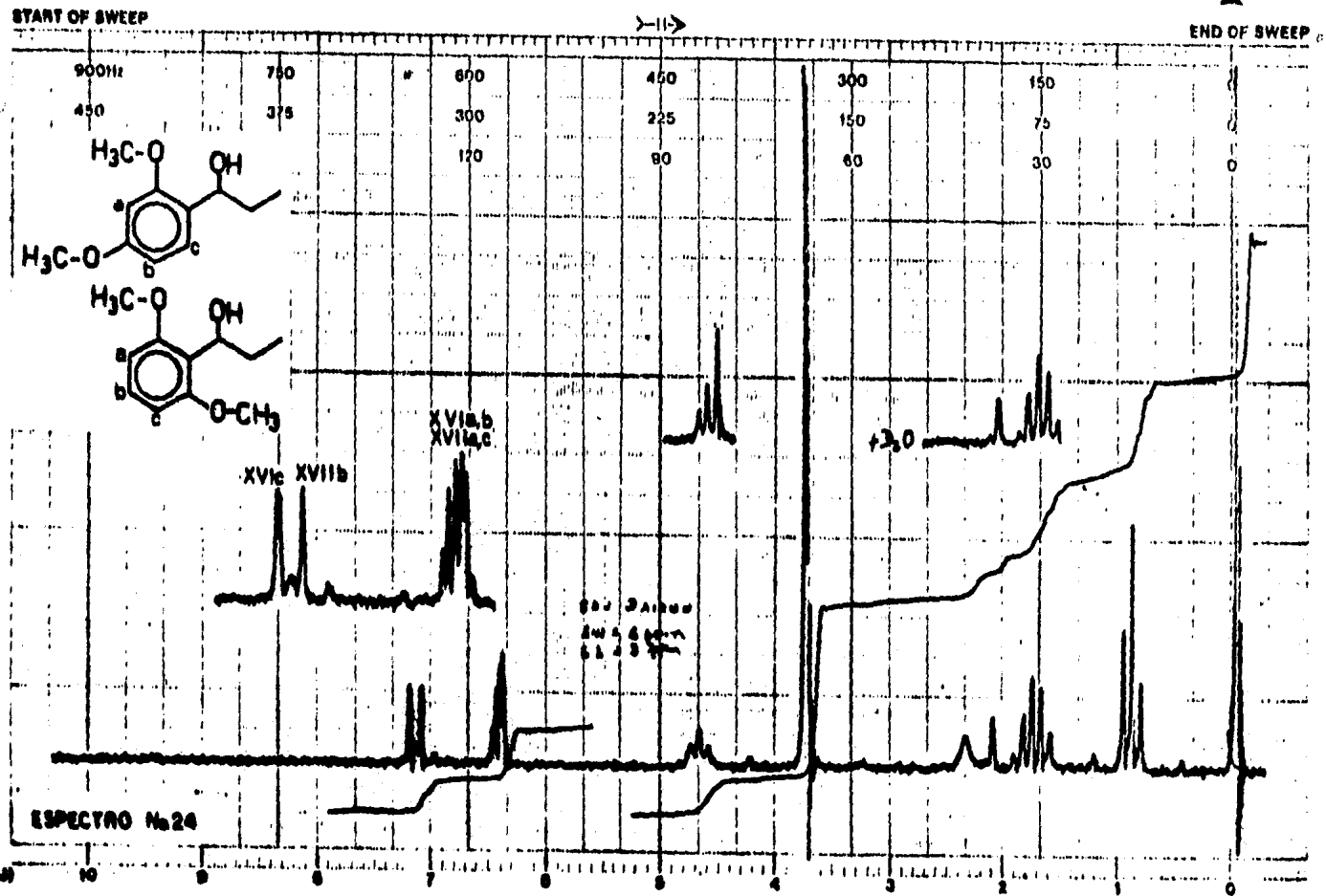


ESPECTRO No.23

EXPANSION _____ ABSORPTION _____ SAMPLE ORIGIN <u>Belem</u>		ORDINATE _____ % T _____ ABS _____ REMARKS <u>polimela</u>		SCAN TIME <u>1.2</u> MULTIPLIER <u>1</u> SPLIT PROGRAM <u>2</u> SOLVENT _____ CONCENTRATION _____		PEP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Alonzo</u> DATE <u>10.1.83</u> CELL PATH _____ REFERENCE <u>air</u>	
---	--	---	--	---	--	--	--

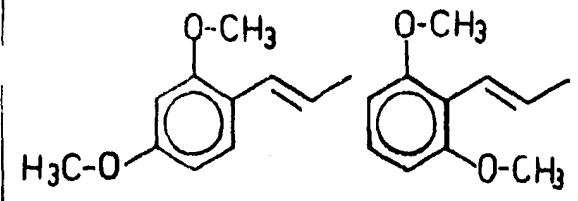
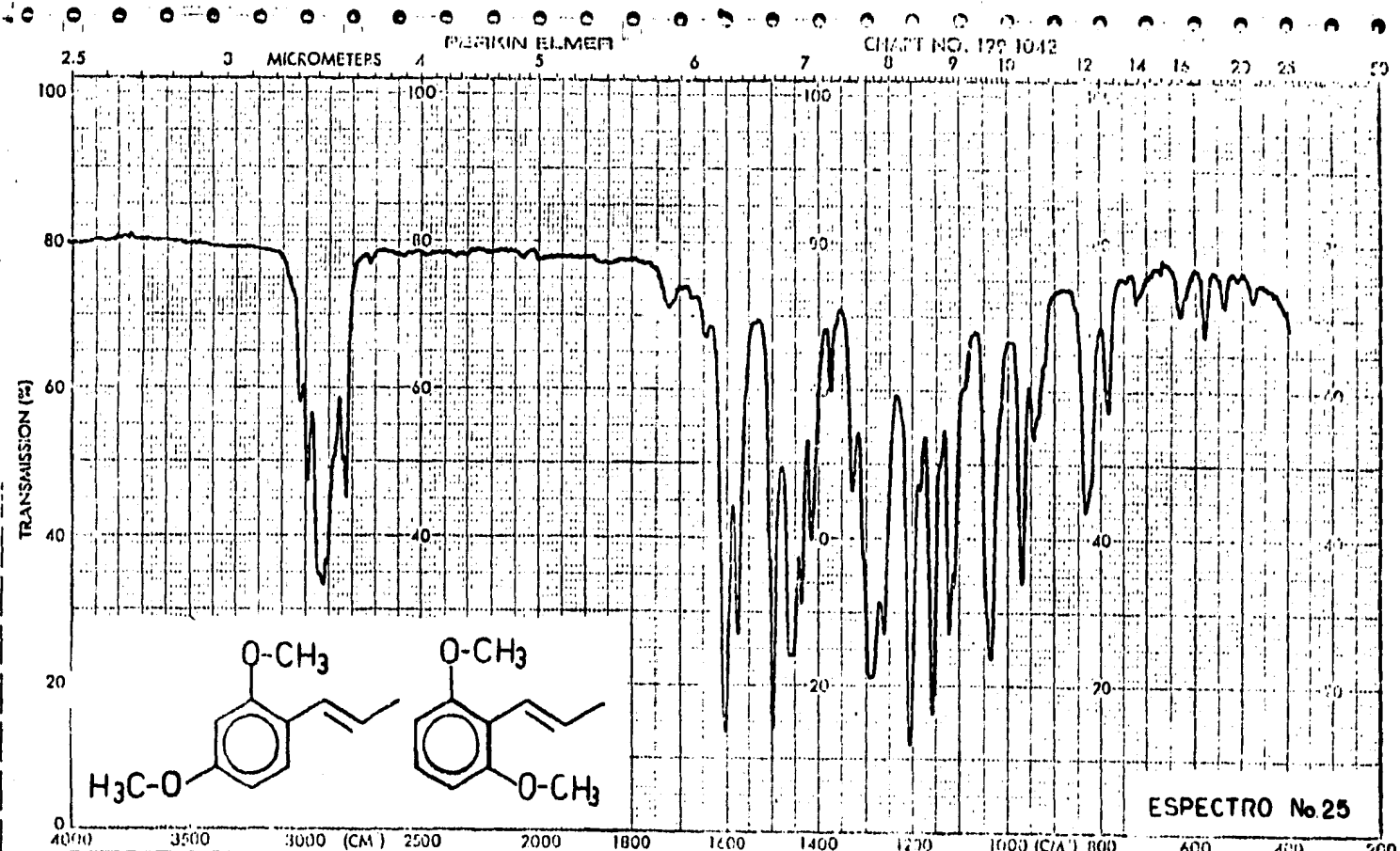
SAMPLE REF. NO. 23

MODEL 80-80  
 varian instrument division  
 Palo Alto, California



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 2.5 x 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H SAMPLE: *aliquot A. 2* OPERATOR *Allyson*  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE 11-5-68  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.5 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 20 °C SOLVENT: *cdCl<sub>3</sub>* SPECTRUM NO. *800*  
 DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG



ABEISSA EXPANSION 7.5/10 SAMPLE ORIGIN <i>Quimica (Ariz)</i>	ORDINATE EXPANSION % T <input checked="" type="checkbox"/> ABS REMARKS <i>plumbe</i>	SCAN TIME 6 MULTIPLIER 1.4 SLIT PROGRAM u SOLVENT CONCENTRATION
PEP. SCAN SINGLE BEAM TIME DRIVE OPERATOR <i>Di. Salmi</i>		CELL PATH REFERENCE <i>cu</i>

SAMPLE REF. NO.

MODEL 8033

VARIAN INSTRUMENTS

varian instrument division  
palo alto, california



START OF SWEEP



END OF SWEEP

10ppm  
5ppm  
2ppm

900Hz  
450  
150

750  
375  
150

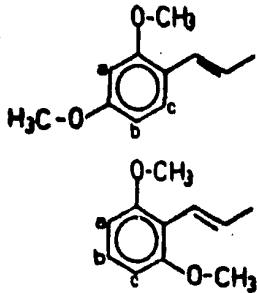
600  
300  
120

450  
225  
90

300  
150  
60

150  
75  
30

0



ESPECTRO No.26

ppm (δ)

10

9

8

7

6

4

3

2

1

0

LOCK POS. ....

ppm

SPECTRUM AMPL. 96.3000

SWEEP TIME 5 min

NUCLEUS <sup>1</sup>H

SAMPLE: 4g/10ml  
Sodium acetate in H<sub>2</sub>O

OPERATOR *Agoston*

LOCK POWER ....

mG

FILTER 0.9 sec

SWEEP WIDTH 10 ppm

ZERO REF. TMS

DATE 1-20-63

DECOUPLE POS. ....

ppm

RF POWER 0.15 mG

END OF SWEEP 0 ppm

SAMPLE TEMP. 2 °C

SOLVENT: CD<sub>3</sub>

SPECTRUM NO. 1152

DECOUPLING POWER ....

mG

RF POWER 0.15 mG

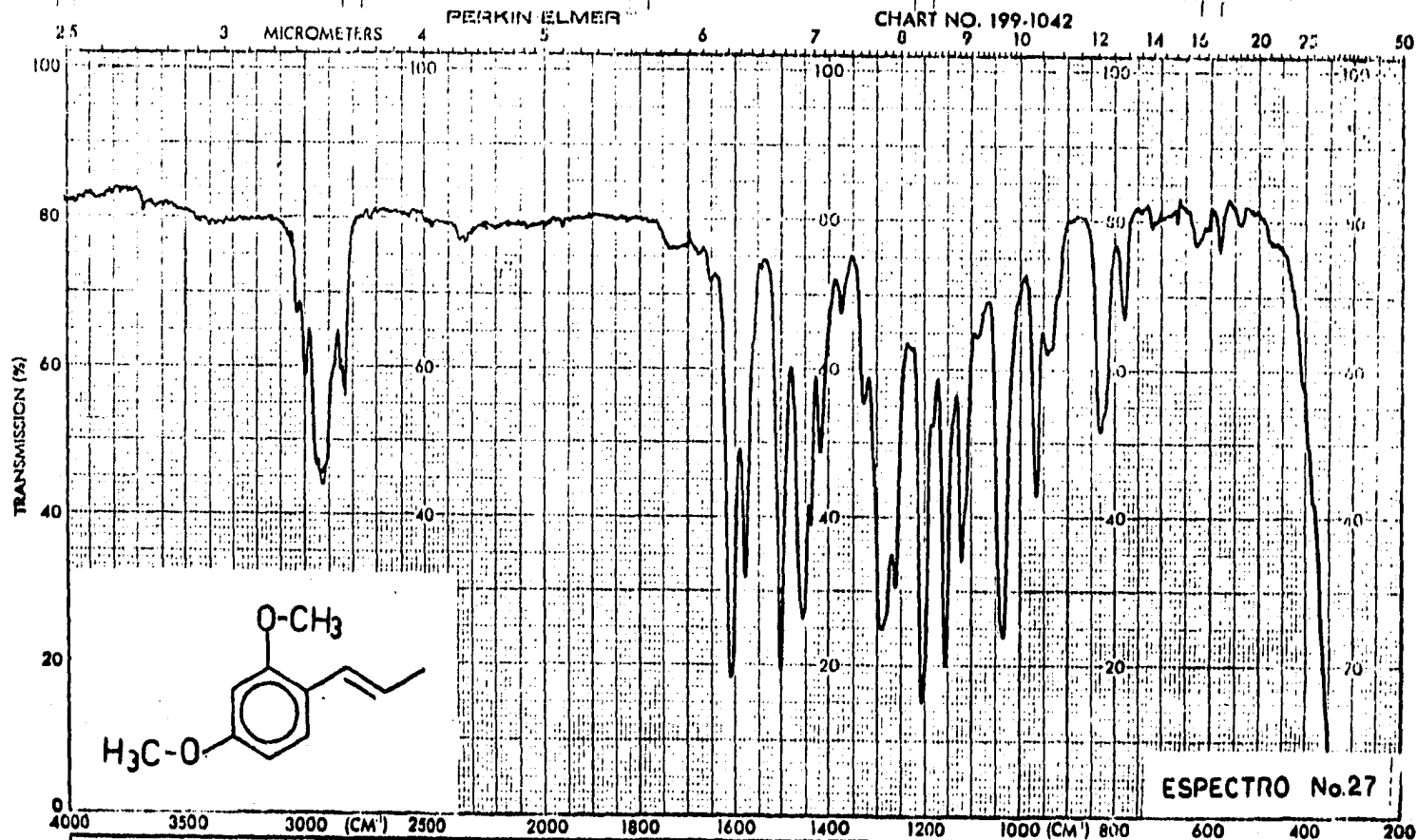
END OF SWEEP 0 ppm

SAMPLE TEMP. 2 °C

SOLVENT: CD<sub>3</sub>

SPECTRUM NO. 1152

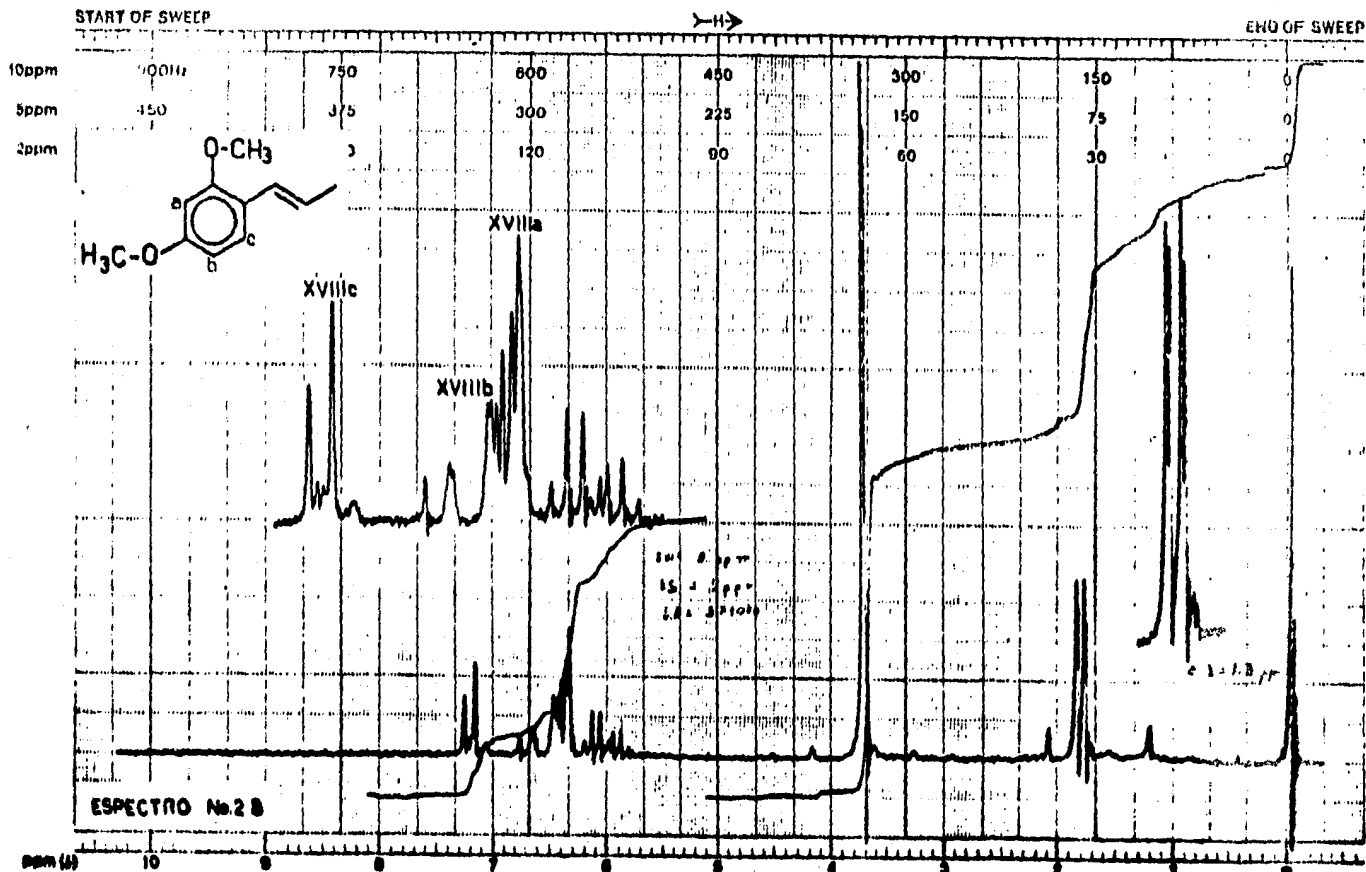
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



<p>EXPANSION</p> <p>ABSCISSA</p> <p>SAMPLE ORIGIN</p>	<p>ORDINATE</p> <p>EXPANSION</p> <p>% T</p> <p>REMARKS</p>	<p>SCAN TIME</p> <p>MULTIPLIER</p> <p>SPLIT PROGRAM</p>	<p>REP. SCAN</p> <p>TIME DRIVE</p> <p>OPERATOR</p> <p>DATE</p>
<p>o-CH<sub>3</sub></p> <p>o-CH<sub>3</sub></p> <p><i>Allylbenzoic Acid</i></p>	<p>ABS</p> <p><i>f. alc. carb</i></p>	<p>12</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>SINGLE BEAM</p> <p><i>Club</i></p> <p>5/11/73</p>
		<p>SOLVENT</p> <p>CONCENTRATION</p>	<p>CELL PATH</p> <p>REFERENCE</p>

SAMPLE REF. NO. 2778





EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

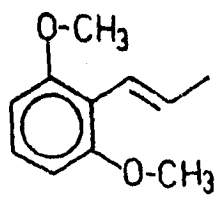
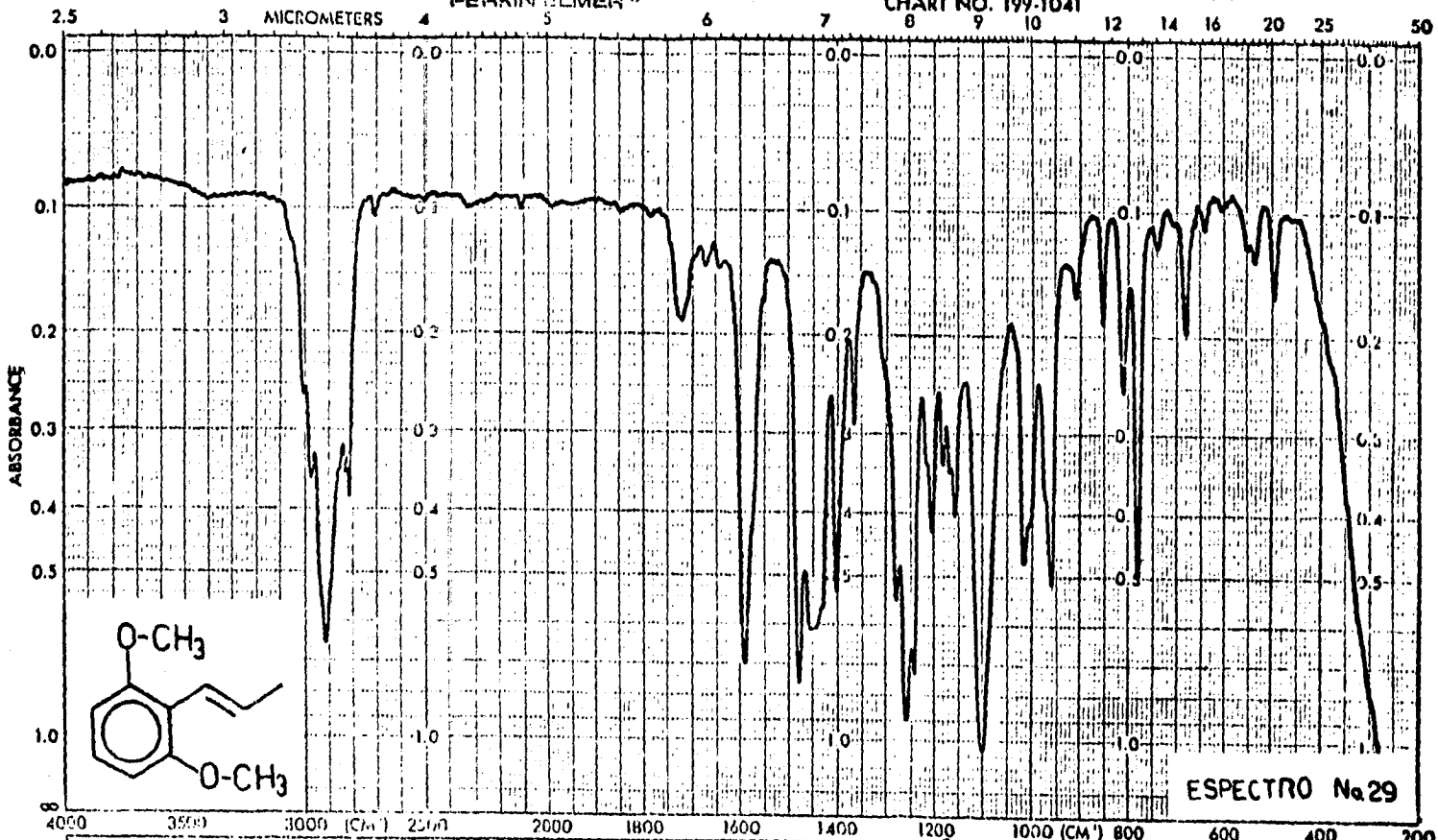
LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 2.122 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H SAMPLE: Allyl phenol OPERATOR: My...

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.5 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS DATE: 2-2-60

DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm RF POWER 0.5 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>O SPECTRUM NO. PM

PERKIN ELMER

CHART NO. 199-1041



ESPECTRO No 29

ABSORPTANCE EXPANSION <u>0.4x</u> SAMPLE ORIGIN <u>Alexandria Acad</u>		ORDINATE EXPANSION <u>ABS</u> REMARKS <u>pelucida</u>		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>N</u> SOLVENT CONCENTRATION		REP. SCAN SINGLE BEAM TIME DRIVE OPERATOR <u>Chela</u> CELL PATH REFERENCE <u>air</u>		DATE <u>20/5/44</u>
--	--	---	--	---	--	---	--	---------------------

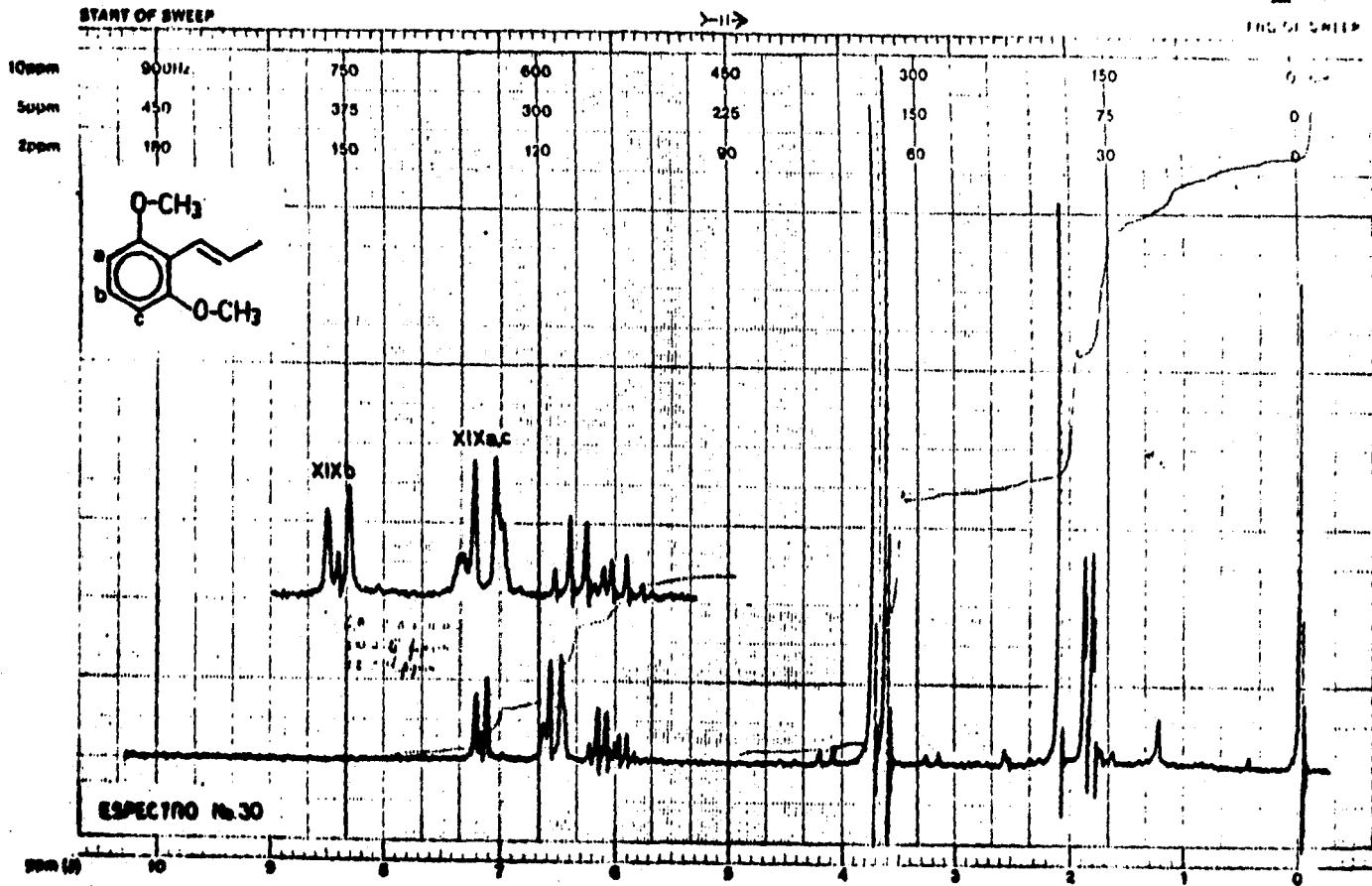
SAMPLE REF. NO. 277

Varian Associates, Inc. Palo Alto, California

varian instrument division



pac. affs. california



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm    SPECTRUM AMPL. 1.1 e.p.    SWEEP TIME 6 min    NUCLEUS <sup>1</sup>H    SAMPLE: allyl ether    OPERATOR: *Allyl ether*  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG    FILTER 2.5 f. sec    SWEEP WIDTH 10 ppm    ZERO REF. 7.41    DATE: 10-5-59  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm    RF POWER 0.05 mG    END OF SWEEP 0 ppm    SAMPLE TEMP. 4 °C    SOLVENT: *cdCl<sub>2</sub>*    SPECTRUM NO. 1513  
 DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG

## DISCUSSION

En esta parte, se harán algunas consideraciones con respecto a las reacciones efectuadas, así como la identificación de la estructura de los compuestos obtenidos, indicando las señales características de los grupos funcionales que permiten identificar cada compuesto en sus espectros correspondientes.

Para la obtención del 1,2,4-triacetoxibenceno (II), se utilizó la reacción de Thiele, teniendo un rendimiento del 86.9 %.

En el espectro de IR, se observa una banda a  $1770\text{ cm}^{-1}$  característica de un éster fenólico (Espectro No.1).

En el espectro de RMP, se observa un singulete a 2.2 ppm., que integra para nueve protones de los grupos  $\text{CH}_3\text{-COO-}$ . (Espectro No. 2).

Para la obtención del 1,2,4-trimetoxibenceno (III), 1,4-dimetoxibenceno (VIII), y 1,3-dimetoxibenceno (XIII); la reacción utilizada, fué la síntesis de Williamson, usando sulfato de dimetilo (DMS) como agente metilante, para la cual, se debe realizar primero la formación del ion fenolato, utilizando para esto hidróxido de sodio acuoso, con la posterior metilación con DMS, ya que si el fenolato no es formado previamente el ataque nucleofílico al DMS no se lleva a cabo. El pH, debe mantenerse básico durante todo el desarrollo de la reacción, porque si este no es básico, el fenolato formado podría regresar a su forma no ionizada.

El rendimiento obtenido en todos los casos, fué mayor al 91 %.

En el espectro de IR, se observa para cada compuesto la

banda característica de un metil-aril éter a  $2830 \text{ cm}^{-1}$ , (Espectros No. 3, 11 y 19).

En el espectro de RMP para el 1,2,4-trimetoxibenceno (III), se observa, un triplete centrado a 3.75 ppm., que pertenece a los tres grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$ , el cual, integra para nueve protones. (Espectro No. 4).

En el espectro de RMP para el 1,4-dimetoxibenceno (VIII), las señales que se observan tanto para los protones aromáticos a 6.8 ppm., como para los dos grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$  a 3.7 ppm., se encuentran como singuletes, ya que debido a la simetría de la molécula las señales se traslapan. (Espectro No. 12).

En el espectro de RMP para el 1,3-dimetoxibenceno (XIII) a 7.1 ppm., se observa un singulete centrado, que pertenece al protón aromático que se encuentra entre los dos metoxilos y que por influencia de éstos se ve desplazado a un campo más bajo que los otros protones aromáticos, cuyas señales se encuentran centradas a 6.5 ppm.; la señal para los grupos  $\text{CH}_3\text{-O-}$  se encuentra como un doblete centrado a 3.8 ppm. (Espectro No. 20).

La acilación de Friedel-Crafts, fué la reacción usada para la obtención de n-propil 2,4,5-trimetoxifenil cetona (IV), etil 2,5-dimetoxifenil cetona (IX), etil 2,4-dimetoxifenil cetona (XIV) y etil 2,6-dimetoxifenil cetona (XV); ésta se efectuó usando ácido polifosfórico (PPA), con el cual se llevó a cabo una acilación intermolecular. El PPA, que generalmente ha sido utilizado para acilaciones intramoleculares, demostró en este caso ser un reactivo eficiente para acilaciones intermoleculares, ya que los rendimientos obtenidos fueron en todos los ca-

Los mayores del 92 %. La temperatura a la cual se efectuaron las reacciones fué siempre mayor de 50°C, teniendo un líquido lo suficientemente fluido para realizar la agitación y favorecer la formación de la cetona. La función del PPA en estas reacciones, fué como disolvente y catalizador, ya que hace posible la producción de iones acilio, los cuales sufren el ataque nucleofílico del anillo aromático.

El espectro de IR en todos los casos, muestra la banda característica para una aril cetona a 1660-1680  $\text{cm}^{-1}$ . (Espectros No. 5, 13 y 21).

En los espectros de RMN, las señales que permiten la identificación del metileno unido a la cetona en cada uno de los casos son:

Para la n-propil 2,4,5-trimetoxifenil cetona (IV), un triplete centrado a 3.1 ppm. (Espectro No. 6).

Para la etil 2,5-dimetoxifenil cetona (IX) un cuádruplete centrado a 2.9 ppm. (Espectro No. 14).

Para los isómeros, etil 2,4-dimetoxifenil cetona (XIV), y etil 2,6-dimetoxifenil cetona (XV), una señal múltiple centrada a 2.9 ppm. (Espectro No. 22).

En el caso de la reacción efectuada a partir de 1,3-dimetoxibenceno (XIII), se obtienen dos compuestos, la etil 2,4-dimetoxifenil cetona (XIV) y la etil 2,6-dimetoxifenil cetona (XV) que son isómeros de posición, ya que el grupo  $\text{CH}_3\text{-O-}$  es un activador del anillo aromático, que orienta la sustitución a las posiciones orto y para. Se obtuvo una proporción mayor de la

etil 2,4-dimetoxifenil cetona (XIV), ya que el impedimento estérico en este caso, es menor que para la obtención del 2,6-dimetoxifenil cetona (XV). A partir de este paso de la síntesis, en los espectros de RMP se señalan con letras los protones de tipo aromático para facilitar su identificación, ya que solo en esta zona es posible diferenciar los isómeros.

La obtención de n-propil 2,4,5-trimetoxifenil carbinol (V), etil 2,5-dimetoxifenil carbinol (X), etil 2,4-dimetoxifenil carbinol (XVI) y etil 2,6-dimetoxifenil carbinol (XVII); se realizó por medio de una reducción con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) a partir de las correspondientes cetonas, utilizando como disolvente etanol absoluto, y evitando la presencia de agua, ya que a las condiciones de temperatura y tiempo en las que se realizaron estas reacciones, el agua presente podría reaccionar con el  $\text{NaBH}_4$  y no se llevaría a cabo totalmente la formación del alcohol.

En todos los casos, el rendimiento de esta reacción fué mayor del 93 %.

En el espectro de IR para todos los casos, se observa una banda ancha de 3640 a 3610  $\text{cm}^{-1}$ , que pertenece al grupo -OH; y ya no se observa la banda característica de una aril-cetona a 1660-1680  $\text{cm}^{-1}$ , lo que indica que la reacción fué completa. (Espectros No. 7, 15 y 23).

Los espectros de RMP muestran; una señal, misma que desaparece al hacer intercambio con deuterio, lo cual nos indica que pertenece al protón de un grupo -OH. Esta señal, se encuentra



en los espectros de la siguiente manera:

Para el n-propil 2,4,5-trimetoxifenil carbinol (V), la señal se encuentra centrada a 2.4 ppm., e integra para un protón. (Espectro No. 8).

Para el etil 2,5-dimetoxifenil carbinol (X), la señal se observa centrada a 2.5 ppm., e integra para un protón. (Espectro No. 16).

Para la mezcla de isómeros etil 2,4-dimetoxifenil carbinol (XVI), y etil 2,6-dimetoxifenil carbinol (XVII), la señal se observa centrada a 2.3 ppm., e integra para los dos protones pertenecientes a ambos isómeros. (Espectro No. 24).

La deshidratación de los alcoholes, se llevó a cabo de dos diferentes maneras: la primera, fué utilizando como agente deshidratante sulfóxido de dimetilo (DMSO) y ácido p-toluensulfónico como catalizador.

Se encontró reportado en la literatura, que esta reacción es catalizada por ácidos que se generan a partir de DMSO a altas temperaturas, durante periodos prolongados de tiempo; y si estos ácidos son neutralizados, por ejemplo con una base, esta reacción no se lleva a cabo. En vista de lo anterior, se utilizó como catalizador un ácido fuerte, que fué el ácido p-toluensulfónico, desarrollandose la reacción en un tiempo mucho menor al reportado en la literatura, ya que a los 15 minutos el alcohol había sido transformado al alqueno correspondiente.

La reacción, se lleva a cabo por un mecanismo  $E_1$ , e involucra la presencia de iones carbonio, esta reacción no es estereo

específica, y se obtiene una mezcla de isómeros cis-trans. El ion carbonio, tiende a adoptar su conformación más estable en este caso la trans.

Esta reacción se utilizó para la obtención de los compuestos; 1-(2,4,5-trimetoxifenil) 1-buteno (VI) y 1-(2,5-dimetoxifenil) 1-propeno (XI).

Tanto el espectro de IR, como el de RMP para el 1-(2,4,5-trimetoxifenil) 1-buteno (VI), fueron realizados con una muestra del compuesto que se obtuvo en una prueba preliminar con HMPT, y no se realizaron espectros de esta sustancia cuando se llevó a cabo su obtención en mayor cantidad con DMSO, por lo que la interpretación de estos espectros, se hará con la de los compuestos obtenidos en HMPT.

En el espectro de IR para el 1-(2,5-dimetoxifenil) 1-propeno (XI) se observa una banda a  $3010\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde a la función C=C; y a  $1615\text{ cm}^{-1}$ , la banda perteneciente a la función Ar-C=C-; se observa una banda a  $980\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a un compuesto trans disustituido, y una banda a  $710\text{ cm}^{-1}$ , que pertenece a un compuesto cis disustituido. (Espectro No. 17).

En el espectro de RMP para el 2,5-dimetoxifenil 1-propeno (XI), se observa un doblete centrado a 6.7 ppm., que pertenece al protón unido al carbono  $\alpha$  al anillo aromático; un doblete centrado a 6.1 ppm., que pertenece al protón unido al carbono al anillo aromático. Las constantes de acoplamiento J para estas señales son muy semejantes, y se encuentran ubicadas en campos en los que se deben observar las señales para protones de un doble enlace en posición trans. Se observa una señal centra

da a 6.5 ppm., con una constante de acoplamiento J menor que las señales anteriores, y a un campo donde se observa la señal del protón unido al carbono  $\alpha$  al anillo aromático en un compuesto cis. (Espectro No. 18).

Por las señales observadas en el espectro de IR y en el de RMP, se deduce que hay una mezcla de isómeros cis-trans; con lo que se comprueba que esta reacción no es estereoespecífica.

El segundo método seguido, fué utilizando Hexametilfosforamida (HMPT) como agente deshidratante, sin la adición de un catalizador, obteniéndose buenos rendimientos a altas temperaturas. La reacción se lleva a cabo por un mecanismo  $E_2$  que involucra la formación de un alcohol tetrametildiamidato como intermediario.

Esta reacción es estereoespecífica, se trata de una trans-eliminación, como puede ser observado en la figura No. 8 pag. 23 obteniéndose específicamente el compuesto trans.

La reacción, se utilizó para la obtención de la mezcla de isómeros 1-(2,4-dimetoxifenil) 1-propeno (XVIII), 1-(2,6-dimetoxifenil) 1-propeno (XIX), y una muestra del 1-(2,4,5-trimetoxifenil) 1-buteno (VI), con la que se realizaron sus espectros.

Los espectros de IR para los compuestos anteriores, muestran una banda a  $1575\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la función Ar-C=C-; de  $960-980\text{ cm}^{-1}$ , se observa una banda característica de un compuesto trans disustituido; y no se observa ninguna banda entre  $725-675\text{ cm}^{-1}$ , perteneciente a un compuesto cis disustituido. (Espectros No. 9, 25, 27 y 29).

En los espectros de RMP:

Para la muestra del compuesto 1-(2,4,5-trimetoxifenil) 1-buteno (VI), se observa una señal a 6.6 ppm., que pertenece al protón unido al carbono  $\alpha$  al anillo aromático, y un doblete centrado a 6.0 ppm., correspondiente al protón unido al carbono  $\beta$  al anillo aromático. (Espectro No. 10).

Para el 1-(2,4-dimetoxifenil) 1-propeno (XVIII), se observa un doblete centrado a 6.4 ppm., que corresponde al protón unido al carbono  $\alpha$  al anillo aromático; y un doblete centrado a 5.9 ppm., perteneciente al protón unido al carbono  $\beta$  al anillo aromático. (Espectro No. 28).

Para el 1-(2,6 dimetoxifenil) 1-propeno (XIX), se observa una señal a 6.4 ppm., perteneciente al protón del carbono  $\alpha$  al anillo aromático, y un doblete centrado a 5.9 ppm., que corresponde al protón unido al carbono  $\beta$  al anillo aromático. (Espectro No. 30).

En los espectros de RMP de los compuestos anteriores, se observan constantes de acoplamiento J, con un valor muy similar para las señales de los protones del doble enlace en cada uno de los espectros; estas señales se encuentran ubicadas en campos a los cuales se esperan las señales para los protones del doble enlace en posición trans.

Por lo anteriormente descrito para los espectros de IR y RMP, se comprueba que la reacción de deshidratación de alcoholes con HMPT es estereoespecífica, obteniéndose solamente compuestos en posición trans.

## RESULTADOS

## EL EFECTO DE ANALOGOS DE ASARONA EN LA COLESTEROLEMIA DE LA RATA

TRATAMIENTO	DOSIS/ 100 g	n	PESO COR PORAL EN g±E.S.M. EN mg/dl + E.S.M.	CONC. MEDIA DE COLESTE ROL SERICO	DIF. EN %	Pc.
SOLVENTE ACEITE DE GIRASOL	0.1 ml	5	52± 4.1	64± 3.3		
ASARONA	30 mg	6	52± 2.9	29± 5.3	- 55	0.004
ASARONA	50 mg	5	52± 3.4	23± 4.5	- 63	0.008
VI	32 mg	5	52± 3.4	59± 5.5	- 6.6	0.53
VI	53.3 mg	5	51± 3.1	42± 5.8	- 34	0.07
XVIII	25.7 mg	5	51± 3.1	48± 2.8	- 24	0.38
XVIII	42.8 mg	6	52± 2.3	54± 3.2	- 16	0.31
XI	25.7 mg	5	52± 2.8	63± 6.3	- 0.6	0.99
XI	42.8 mg	6	51± 2.2	67± 7.9	+ 4.8	0.99

n = Número de veces que se repite cada prueba.

E.S.M. = Error estándar medio.

Pc. = Grado de validez corregido de los resultados obtenidos.

VI = 1-(2,4,5-trimetoxifenil) 1-buteno.

XVIII = 1-(2,4-dimetoxifenil) 1-propeno.

XI = 1-(2,5-dimetoxifenil) 1-propeno.

La concentración de colesterol sérico, se determinó con muestras tomadas a las 24 horas de una sola inyección subcutánea.

## CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de los siguientes compuestos; los cuales, no han sido reportados en la literatura:

1-(2,4,5-trimetoxifenil) 1-buteno (VI),

1-(2,5-dimetoxifenil) 1-propeno (XI),

1-(2,4-dimetoxifenil) 1-propeno (XVIII),

1-(2,6-dimetoxifenil) 1-propeno (XIX).

Se enviaron a pruebas farmacológicas todos los compuestos excepto el compuesto No. XIX.

Los resultados obtenidos en las pruebas farmacológicas muestran que el compuesto No. VI presentó una actividad hipocolesterolemia mayor; el compuesto No. XVIII mostró una actividad mucho menor y estadísticamente poco significativa; el compuesto No. XI no mostró actividad.

En el último paso de la síntesis, para la obtención de los alquenos se utilizaron dos agentes deshidratantes, uno fue la hexametil fosforamida (HMPT) y el otro el sulfóxido de dimetilo (DMSO). Las deshidrataciones llevadas a cabo con HMPT fueron estereoespecíficas, obteniéndose solamente el isómero trans, mientras que las efectuadas con DMSO no son estereoespecíficas.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Tietz N.W., Fundamental of clinical chemistry, Ed. W.B. Saunders company, 1a. ed., USA 1976. pags. 289-292.
- 2.- Chapman D., Lípidos, Ed. Alhambra, 1a. ed., España 1973. pags. 3-4.
- 3.- Dipalma J.P., Drill's Pharmacology in medicine, Ed. Mc Graw-Hill Book company, 4a. ed., USA 1979. pags. 1315-1332.
- 4.- Cook R.P., Cholesterol, Ed. Academic Press inc., 1a. ed. USA 1958. pags 289-292.
- 5.- Ama Drug Evaluations, Ed. American medical association, 4a. ed., USA 1980. pags 913-934.
- 6.- Goodman L.S. y A. Gilman, Bases farmacológicas de la terapéutica, Ed. Interamericana, 5a. ed., México 1978. pags. 926-934.
- 7.- Gonzalez Monrroy J., HLD-Colesterol en pacientes con infarto al miocardio, Trabajo monográfico, Fac. de Química UNAM, México 1983. pags. 26-33.
- 8.- Avery G.S., Drug treatmeunt, Ed. Publishing science, 1a. ed., Hong Kong 1976. pag. 431.
- 9.- Denel H.J., The lipids, vol. II y III, Ed. Interscience publishers, INC., 1a. ed., USA 1957. pags. 361-375 y 466-469.
- 10.- Admirand W.H. y D.M. Small, J. Clin. Invest., 47 1042 (1968).

- 11.- Korolkovas A. y J.H. Burckhalter, Compendio esencial de química farmacéutica, Ed. Reverté S.A., la. ed., España 1979. pags. 409-418.
- 12.- Roa Torres R., Análisis estadístico sobre 439 autopsias del hospital general de enfermos con aterosclerosis, Tesis profesional. Fac. de Química UNAM, México 1951. pags. 6-12.
- 13.- Ferreri M.E., R.E. Pirrie y D.A. Turner, *Endocrinology*, 80 263 (1967).
- 14.- Oliver M.F. y G.S. Boyd, *Am. Hearth J.*, 47 348 (1954).
- 15.- Burger A., Medicinal chemistry, parte II, Ed. Willey-Interscience, USA 1970. pags. 1123-1164.
- 16.- Humber L.G., M. Kraml y J. Dubuc, *Biochem. Pharmacol*, 11 755 (1962).
- 17.- Mandoki J.J. C.R. Douglas, C. Rubio, D. Skromne, R. Cabrera, E. Asúa y V. Gutierrez, Memorias del IV Congreso Mundial de Cardiología, Vol. V, pags. 93-96, (1963).
- 18.- Albers H. y A. Riggi, *Am. J. Phisiol.*, 212 308 (1967).
- 19.- Boyd G.S. y W.B. McGuire, *Biochem. J.*, 62 19p (1956).
- 20.- Robinson C.H., N.F. Bruce y E.P. Oliveto, *J. Org. Chem.*, 28 975 (1963).
- 21.- Mandoki J.J., C.R. Douglas, C. Rubio, E. Asúa, D. Skromne y R. Cabrera, Memorias de la 4a. reunión anual de la sociedad Mexicana de nutrición y endocrinología, pags. 165-170, (1963).

- 22.- Douglas G. H., C.R. Walk, y H. Smith, *J. Med. Chem.*, 9 27 (1966).
- 23.- Enríquez R.G., M.A. Chavez y F. Jáuregui, *Phytochemistry*, 19 2024 (1980).
- 24.- López García J.M.M., Síntesis de nuevos derivados del Dietililbestrol y la asarona con actividad hipocolesterolemiante, Tesis profesional. Escuela de ciencias químicas U.A.P., México 1981. pag. 1-2.
- 25.- Mandoki J.J., N. Mendoza, C. Rubio, J. Reyes López, Resúmenes de los congresos de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. (1980).
- 26.- Mandoki J.J., *Bol. Estud. Méd. Biol.*, 29 495 (1977).
- 27.- Mandoki J.J., *Bol. Estud. Méd. Biol.*, 30 163 (1978).
- 28.- McGrdichian, *Organic Synthesis*, vol. II, Ed. Reynhold Publishing corporation, 1a. ed. USA 1957. pags. 1309-1310.
- 29.- Buehler C.A. y D.E. Pearson, *Survey of Organic Syntheses*, vol. II, Ed. John Willey and Sons, 1a. ed., USA 1977. pag. 763.
- 30.- Giral F. y R.A. Rojahn, *Productos Químicos y Farmacéuticos*, vol. II, Ed. Atlante, 1a. ed., México 1959. pags. 841-843.
- 31.- Sánchez Viesca F. y M.R. Gómez, *Rev. Latinoamericana de Química*, 5 215 (1974).
- 32.- Gutche C.D. y D.J. Pasto, *Fundamentals of Organic Chemistry*, Ed. Prentice-Hall Inc. USA 1975. pags. 294.

- 9
- 33.- Finar I.C., Organic Chemistry, vol. I, Ed. Longman Group Limited, 6a. ed., London 1973. pag. 835.
- 34.- Morrison R.T. y R.N. Boyd, Química Orgánica, Ed. Fondo Educativo Interamericano, 3a. ed., México 1976. pags. 574, 644-645, 820.
- 35.- Reusch W.H., An Introduction to Organic Chemistry, Ed. Holden-Day Inc., USA 1977. pags. 122-123 y 304-305.
- 36.- House H.O., Modern Synthetic Reactions, Ed. W.A. Benjamin Inc., 2a. ed., USA 1972. pags 786-779.
- 37.- Satchell D.P.N., Quart. Rev., 17 160 (1963).
- 38.- Popp F.D. y W.E. McEwen, Chem. Rev. 58 321 (1958).
- 39.- Edwards J.A., C.E. McGuire y C. Hignete, J. Org. Chem. 29 3028 (1964).
- 40.- Raud L. y R.J. Dolinski, J. Am. Chem. Soc. 31 4061 (1966).
- 41.- Chaikin S.W. y W. Brown, J. Am. Chem. Soc. 71 122 (1949).
- 42.- Carey F.A. y R.J. Sadberg, Advanced Organic Chemistry, Parte B, Ed. Plenum Press, 1a. ed., USA 1977. pags. 129-130.
- 43.- Brown H.C., E.J. Mead y B.C. Suba Rao, J. Am. Chem. Soc. 77 6209 (1955).
- 44.- Brown H.C. y K. Ichikawa, J. Am. Chem. Soc. 83 4372 (1961).
- 45.- Bordwell F.G., Organic Chemistry, Ed. McMillan Company, 1a. ed., USA 1963. pags. 263-264.
- 46.- Traynelis V.J., W.L. Hergenrother, J.R. Livingston y J.A. Valicenti, J. Org. Chem. 29 123 (1964).

- 47.- Traynelis V.J., W.L. Hergenrother, H.T. Hanson y J.A. Valicenti, *J. Org. Chem.*, 29 123 (1964).
- 48.- Santosusso T.M. y D. Swern, *J. Org. Chem.*, 41 2762 (1976).
- 49.- Lomas J. S. y J.E. Dubois, *J. Org. Chem.*, 39 1776 (1974).
- 50.- Monson R.S. y D.N. Priest, *J. Org. Chem.*, 36 3829 (1971).
- 51.- Arimatsu S., R. Yamaguchi y M. Kawanisi, *Bull. Chem. Soc. of Japan*, 47 215 (1974).