

201. 43

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS Y APLICACION DE BIORREGULADORES

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
FRANCISCO JAVIER DE JESUS GARRIDO MUÑOZ

MEXICO, D. F.

1987



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 está 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.

CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION	1
Capítulo I. ANTECEDENTES	4
1.1. Saponinas identificadas en <u>D. Floribunda.</u>	4
1.2. Determinación y degradación de la Diosgenina.	9
1.3. Esterificación.	10
Capítulo II. PARTE EXPERIMENTAL QUIMICA	12
2.1. Condiciones Generales.	12
2.2. Preparación de las sustancias.	13
Capítulo III. PARTE EXPERIMENTAL BIOLOGICA	37
3.1. Aplicación de los compuestos.	37
3.2. Hidrólisis y extracción.	38
3.3. Determinación por cromatografía de gases.	38
3.4. Cálculos	39
Capítulo IV. RESULTADOS Y DISCUSION	42
4.1. Síntesis de los compuestos.	42
4.2. Aplicación de los compuestos.	43
4.3. Cuantificación de los Diosgenina.	44

	Página
Capítulo V. CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	47
APENDICE	52

INTRODUCCION

Barbasco es el nombre común de ciertas Dioscoreas que contienen saponinas esteroidales. En México se identificaron más de 60 especies de esta familia; sin embargo, solamente tres:

Dioscorea floribunda Mart. et Gal

Dioscorea spiculiflora Hemsl y

Dioscorea composita Hemsl,

llegaron a comercializarse como materia prima de la industria de esteroides, de éstas la D. composita, es la más utilizada. El habitat natural del barbasco en México se encuentra en los Estados de Puebla, Veracruz, Oaxaca, Guerrero, Tabasco y Chiapas, abundando la D. composita en los primeros cinco, mientras que la D. floribunda se limita mayormente a la región sur de Chiapas. Las condiciones climatológicas de crecimiento de la planta, son las del trópico: temperaturas cálidas y humedad alta del ambiente. Las alturas varían entre cero - hasta 1,500 m. sobre el nivel del mar. El suelo de preferencia es arenoso, de pH neutro y bien drenado, libre de nemátodos. (1, 9, 31).

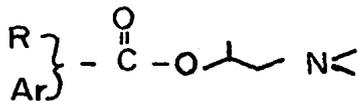
Todo el barbasco que se ha venido utilizando desde que se inició la - industria de esteroides en México (1949) hasta la fecha, es de origen silvestre, lo que no impidió que los primeros ensayos para domesticar la planta se iniciaran - desde hace más de 25 años, tanto en México como en otros países. Sin embargo, los avances en la domesticación de esta especie han sido muy lentos. (1, 2, 9, 31).

El auge de la industria mexicana de esteroides se debió a que en - 1949 Russell E. Marker confirmó que las saponinas de plantas podían transformarse en hormonas sexuales de mamíferos, encontrando que la diosgenina de las Dioscoreas mexicanas era el precursor apropiado, tanto para la fabricación de dichas hormonas, como su transformación posterior en corticoides (2)

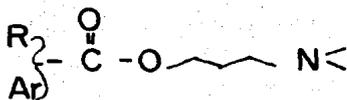
En las condiciones actuales, se puede contar con un rendimiento de - 50 a 100 toneladas de barbasco fresco por hectárea. En términos de diosgenina, la producción por hectárea se puede calcular entre 500 y 800 kilos por cosecha. (1, 31).

Se ha podido comprobar que el cultivo del barbasco es técnica y eco- nómicamente viable, y los datos acumulados permiten emprender esta nueva activi- dad agrícola en la escala comercial. Los conocimientos del cultivo del barbasco a la fecha han avanzado, pero hace falta más trabajo experimental para lograr su - aplicación en el campo y así lograr un mejor aprovechamiento de este recurso. (1, 2, 31).

El objetivo de este trabajo es sintetizar varios productos con la estructura química:



y



y observar las relaciones estructura-actividad, a fin de ver su actividad inductora en la cantidad de diosgenina, presente en el rizoma de la especie Dioscorea floribunda, en homogeneizados de tubérculos.

CAPITULO I

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

1.1.- Saponinas identificadas en D. Floribunda.

Provocados por una enorme demanda mundial de sustancias esteroideas que pueden usarse como precursores en la obtención de esteroides, en la literatura se encuentran numerosos estudios sobre plantas, en aspectos tales como identificación y caracterización de dichas sustancias (8-11, 23, 35, 37), cultivos de tejidos (5, 13, 17, 20-22, 24, 25, 32, 34-38), precursores (3, 7, 14, 16, 32-34), sitios de síntesis (3, 4, 33), transporte de metabolitos (3, 16), tubérculos (14, 16, 29) y degradación de la diosgenina (3, 12, 20-22, 25, 30).

Las saponinas que se han encontrado en Dioscorea floribunda son de dos tipos:

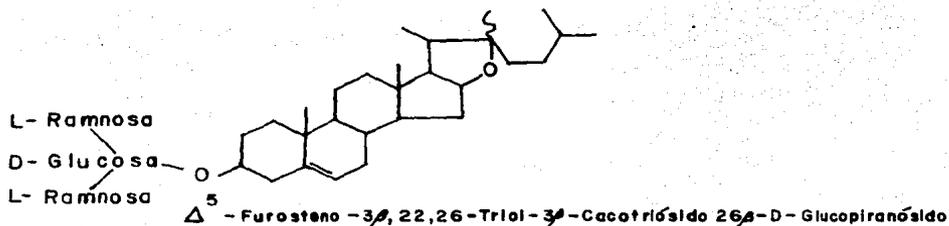
- a) Furostánicas - dos de este tipo en la posición 26, cuyas estructuras no han sido identificadas aún.

- b) Espirostánicas - trillina, prosapogenina B, prosapogenina A, diocina y un tetraglucósido, conteniendo tres unidades de ramnosa y una de glucosa.

La diocina, por hidrólisis ácida, da diosgenina (14, 16), ya que los glucósidos espirostánicos se forman a partir de los furostánicos en el paso de la hidrólisis, perdiéndose los azúcares durante la misma sin que se afecte el núcleo esteroidal, (diagrama 1). En el estado natural, la glucosa unida al grupo hidroxilo del C-26 protege a las saponinas furostánicas del cierre del anillo, pero la ruptura del enlace glucosídico en el C-26 causa entonces la formación de los glucósidos furostánicos, que quizá también representan la forma de transporte de las saponinas, y los glucósidos espirostánicos la forma de almacenamiento, ya que la incubación de diferentes secciones de un tubérculo de D. floribunda muestran diferencias significativas en el contenido de diosgenina y en la actividad biosintética (3, 14, 16). En base a estos antecedentes se utilizó un homogeneizado de tubérculos de D. floribunda como sistema experimental.

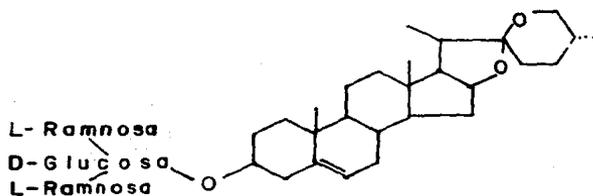
VER DIAGRAMA 1

El conocimiento de las rutas biosintéticas es valioso para entender el desarrollo de las plantas y la formación de compuestos, tales como la diosgenina, giberelinas, carotenoides, etc., y las reacciones por las cuales se forman sus precursores, son las etapas más apropiadas para la biorregulación de las rutas individuales. Por ejemplo: el sistema a partir de chícharo muestra la producción de

OH CH₂O-D- Glucosa

Incubación
con homogenizado
de tubérculo de D. floribunda

1.5 h
25°C



HCl 3N
MeOH-H₂O
(1:1)

reflujo 1.5 h

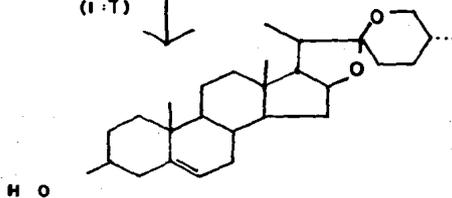


Diagrama I

kaureno, escualeno y fitoeno a partir de ácido mevalónico 2-C¹⁴, vfa el farnesol y geranil-geraniol. Los diferentes estudios pueden esquematizarse en la siguiente relación biosintética de los terpenoides. (8, 39)

VER DIAGRAMA 2

Para el caso de la diosgenina, otras investigaciones han sugerido que puede haber más alternativas en operación para cultivos de tejidos de plantas tan diversas como Dioscorea, Trigonella, Agave, Balanites, etc. Una es la ruta establecida en la cual el colesterol se incorpora intacto y otra involucra la ruptura de la cadena lateral antes de la incorporación y ciclización. La primera vfa predomina inmediatamente después de un subcultivo, pero cuando el sustrato se agrega 30 días después del subcultivo hay un giro hacia la segunda vfa (39). La presencia de rutas alternativas es significativa en cuanto a los cambios rápidos en los niveles esteroidales observados en diferentes estudios basados todo ellos, en la incorporación de colesterol 4-C¹⁴ y 26-C¹⁴, así como sitosterol 4-C¹⁴ y 22,23-H³ en la diosgenina, en cultivos en suspensión (14, 16, 20, 21, 39).

Los biorreguladores, según la etapa en que sean adicionados y su estructura química, afectarán la formación de los diferentes precursores, desde los pasos iniciales hasta los finales.

La influencia de sustancias del tipo éster aromático-amina terciaria mues

tran una tendencia a incrementar la formación de poliisoprenos en guayule (15) y de diosgenina en barbasco. (6)

1.2. Determinación y degradación de la diosgenina.

Para la determinación de la diosgenina se requiere hidrolizar previamente la diocina, para su aislamiento y cuantificación, ya que inicialmente se encuentra en forma de glucósido, pero se determina en forma libre. Desde los primeros trabajos se observó la degradación de la diosgenina, lo que traía una baja en el rendimiento a evaluar, manifestándose en la forma del producto de deshidratación - 25-R-espirosta-3,5-dieno. Esta degradación ocurre en todos los casos, por lo que encontrar un método adecuado para evitar este problema, ha sido trabajo de amplia investigación y es así como se pueden consultar en la literatura diversas metodologías, que van desde técnicas espectrofotométricas hasta la combinación de diversos sistemas de cromatografía en capa fina, métodos gravimétricos, espectroscopía infrarroja, diferentes mezclas extractoras, tiempo de extracción, etc. - (3, 12, 14, 15, 22, 25 y 39).

En el presente trabajo se escogió el método propuesto por A. Rozanski - (29), que consiste en usar xileno en el mismo matraz donde se está efectuando la hidrólisis, esto hace que al liberar la diosgenina de sus glucósidos, ésta pase a la fase orgánica, evitando su degradación por el medio fuertemente ácido de la fase acuosa donde se está llevando la hidrólisis. Este método ha sido ampliamente probado por Rozanski y otros investigadores y sus resultados son bastante satisfactorios, puesto que la precisión, exactitud, sensibilidad y reproducibilidad son

comparables con el método gravimétrico, generalmente usado, pero el de Rozanski es mucho más simple y rápido. Además de que el producto de deshidratación se reduce al mínimo, incrementando por tanto el rendimiento de diosgenina. Más aún, es de suma importancia el resaltar que no hay interferencia de aceites, pigmentos u otros constituyentes del extracto, cuando se utiliza este método. Otra de las ventajas que ofrece este método es la de que otras sapogeninas también pueden ser determinadas, como la yamogenina y la penogenina.

1.3. Esterificación.

Todos los compuestos sintetizados en el presente trabajo poseen el grupo funcional éster. Una alternativa de síntesis consiste en convertir directamente un ácido carboxílico en un éster, calentándolo con un alcohol, empleando como catalizador un ácido fuerte, principalmente el ácido sulfúrico concentrado o cloruro de hidrógeno. Esta reacción es reversible y alcanza el equilibrio cuando todavía quedan cantidades considerables de los reaccionantes. Esto se debe a que el catalizador que efectúa la reacción directa, la esterificación, es el mismo que realiza la reacción inversa, la hidrólisis.

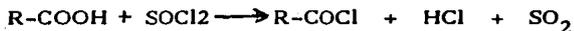
Para evitar esto se emplea el cloruro de ácido; así, tanto la preparación del cloruro del ácido como la preparación del éster con este cloruro son esencialmente irreversibles, eliminando la reversibilidad que existe en la reacción esterificación directa.



Donde R = alifático, aromático

R' = alifático, aromático

La preparación de cloruros de ácido se lleva a cabo por la sustitución del grupo OH^- , del ácido carboxílico, por Cl^- . Generalmente se emplean tres reactivos para este propósito, cloruro de tionilo, SOCl_2 ; tricloruro de fósforo, PCl_3 y pentacloruro de fósforo, PCl_5 . De los tres el más usado es el cloruro de tionilo, ya que los subproductos que se forman son gases, por lo que separan fácilmente de la mezcla reaccionante, y, por otro lado, el exceso de cloruro de tionilo también se elimina de forma rápida, con una destilación debido a su bajo punto de ebullición (79°C). De ahí que para este trabajo se haya elegido el cloruro de tionilo para preparar los compuestos.



Donde R = aromático, alifático.

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL QUIMICA

2.1.- Condiciones generales.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337, en película los líquidos y en pastilla KBr los sólidos. Las absorciones en IR se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN) de los compuestos se determinaron en un aparato Varian T-60, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente, a menos que se especifique otro. Se utilizó Tetrametil-Silano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). La descripción de los espectros se hizo de la siguiente manera: s=singulete, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto y m=multiplote. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en ciclos por segundo (cps).

La cromatografía en capa fina, tanto para control como para purificación se hizo utilizando Gel de Silice GF-254 de Merck.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns, y se reportaron los valores sin corrección. Todos los compuestos se obtuvieron como clorhidratos.

2.2. Preparación de las sustancias.

ChI-1: Síntesis de 2,4-diclorobenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo.

En un matraz de dos bocas 24/40 de 500 ml provisto en una de las bocas de un refrigerante en posición de reflujo con trampa de humedad y en la otra un embudo de adición, se colocaron 10g (0.0523 moles) de ácido 2,4-diclorobenzoico suspendidos en 50 ml de tolueno y por el embudo se le adicionaron lentamente - 9.5 ml (0.1307 moles) de cloruro de tionilo, y se calentó a reflujo por 2:30 hs. - con agitación.

Al término de este tiempo, se destiló parte del tolueno, 20 ml, para que arrastrara el exceso de tionilo que no reaccionó y se dejó enfriar. Se pusieron - 20 ml de tolueno para recuperar el volumen, después se añadieron, por el - embudo de adición 6.5 ml (0.023 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol, disueltos en 15.0 ml de tolueno, con el fin de controlar mejor la adición, que se llevó a cabo gota a gota y con agitación vigorosa; al término de aquella se calentó a reflujo nuevamente por otras 2:30 h. Se dejó enfriar y el producto se separó por filtración al vacío, se lavó con tolueno y se recrystalizó de diclorometano-acetato

de etilo, se filtró nuevamente, dando 11.8 g de 2,4-diclorobenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo, que corresponden al 82.5% de rendimiento total calculado, y con punto de fusión de 143-144°C.

La caracterización del producto por su espectro de IR presentó las siguientes bandas: 3040 d(C-H de aromático); 2960, 2940, 2920 y 2850 d(C-H de -CH₃, -CH₂-, y -CH-); 2650 m (NHC1⁻); 1745 i(C=O); 1595 m (C=C, de aromático); 1475 d(-CH₂-); 1380 d (-CH₃) ; 865 d(aromático 1, 2, 4-trisustituído). Espectro No. 1.

La caracterización del producto por RMN presentó las siguientes señales:

- 1.53 ppm (d, J= 2Hz, 3H) CH₃-C¹H-
 - 2.93 ppm (s, 6H) - N(CH₃)₂
 - 3.43 ppm (d, J= 2Hz, 2H)-CH₂- N(CH₃)₂
 - 5.65 ppm (m, 1H)-COOCH(CH₃)-CH₂-
 - 7.35 ppm (m, 1H) posición 5
 - 7.46 ppm (d, 1H) posición 3
 - 8.03 ppm (d, 1H) posición 6
- Espectro No. 2.

ChI-2: Síntesis de 3-fenilpropionato 3-dimetilamino-2-propilo

En un matraz de tres bocas de 250 ml se pusieron 8.0 g (0.020 moles) de ácido 3-fenilpropiónico, suspendidos en 50 ml de tolueno. Se agregaron 5.2 ml (0.072 moles) de cloruro de tionilo disueltos en 50 ml de tolueno, se agitó por espacio de media hora y se calentó a reflujo por 2:30 h., el exceso de cloruro de

tionilo, se destiló, se dejó enfriar y se añadieron 3.6 ml (0.029 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol disueltos en 6.4 ml de tolueno. Se agitó durante 20 minutos y luego se calentó a reflujo por espacio de dos horas y media; pasado este tiempo se filtró al vacío y se lavó con tolueno el producto, que recristalizó de acetona-hexano, en forma de agujas blancas, con un rendimiento total calculado en 98.7% que corresponden a 7.9 g con punto de fusión de 134-136°C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 3430 d(C-H de aromático); 2970, 2920 y 2870 a(C-H de -CH₃, -CH₂-, -CH-); 2690 d(NHCl⁻); 1750 i(C=O); 1610 d(C=C de aromático); 1470 a(-CH₂-); 1400 d(-CH₃); 750 a(C-H de aromático monosustituído). Espectro No. 3.

La caracterización del producto por su espectro RMN dió las siguientes señales:

- 1.26 ppm (d, J=2Hz,3H) -CH (CH₃)-
 - 3.73 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂
 - 2.80 ppm (m, 6H) C₆H₅-(CH₂)₂ COOCH(CH₃)CH₂-
 - 5.30 ppm (m. 1H) COOCH(CH₃)-
 - 7.20 ppm (s, 5H) C₆H₅-
- Espectro No. 4.

Síntesis del ácido p-acetoxibenzoico (intermediario)

En un matraz, de 250 ml 24/40 se pusieron 6.9 g (0.050 moles) de ácido p-hidroxibenzoico y 8.35 ml (0.060 moles) de trietilamina disueltos en 50 ml de tolueno con agitación magnética. Por un embudo de adición se agregaron 4.16 ml (0.060 moles) de cloruro de acetilo y se calentó a reflujo con agita--

ción por espacio de cuatro y media horas, después se filtró para trabajar con el filtrado, el cual se evaporó parcialmente por destilación al vacío, hasta que empezó a solidificar. El producto se recrystalizó dos veces de diclorometano-hexano. Se obtuvieron 1.7 g, que corresponde al 19.1% de rendimiento total calculado.

Chí-3: Síntesis de p-acetoxibenzoato de
3-dimetilamino-2-propilo

Suspendidos en 30 ml de tolueno se colocaron 1.7 g (0.0094 moles) de ácido p-acetoxibenzoico y se adicionaron 2.1 ml (0.0189 moles) de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo con agitación por dos y media horas. El exceso de cloruro de tionilo se destiló y se dejó enfriar y se agregaron 1.4 ml (0.0111 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol disueltos en 10 ml de tolueno. Al terminar la adición se agitó por otras 2 y media horas más y se calentó a reflujo. Se filtró al vacío, se lavó con tolueno y se recrystalizó de diclorometano-hexano. Se obtuvieron 1.2 g de producto con un rendimiento total del 42.8% y un punto de fusión de 132-135°C.

La caracterización del producto por su espectro de IR dió las siguientes bandas: 2970, 2930 y 2860 d(C-H de -CH₃, -CH₂- y -CH-); 2660 señal ancha d(-NHCl⁻); 1750 m(C=O); 1610 d(C=C de aromático); 1470 d(-CH₂-); 1415 d(-CH₃); 860 d(C-H de aromático 1,4-disustituído). Espectro No. 5.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

- 1.46 ppm (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-
 2.26 ppm (s, 3H) CH₃-COO-
 2.88 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂
 3.38 ppm (d, J=2Hz, 2H) -CH₂-N(CH₃)₂
 5.55 ppm (m, 1H)-CH(CH₃)-
 7.20 ppm (d, 2H) posiciones 3 y 5
 8.10 ppm (d, 2H) posiciones 2 y 6
 Espectro No. 6.

Chl-4 : Síntesis de caprinato de
 3-dimetilamino-2-propilo

Se pusieron 5.2 ml (0.0307 moles) de cloruro de caprinilo, disueltos en 50 ml de tolueno y con un embudo de adición se agregaron 3.8 ml (0.0307 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol disueltos en 6.2 ml de tolueno. Se agitó por un período de 2.30 horas y se calentó a reflujo. Se filtró al vacío, se lavó con tolueno y se recristalizó de diclorometano-hexano, el producto con un rendimiento total de 88.1%, que corresponden a 7.2 g. Su punto de fusión fué de 95-96°C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 2920, 2845 m (C-H de CH₃, -CH₂-); 2645 m (-NHCl⁻); 1745 i (C=O); 1470 m (-CH₂-), 1380 d(-CH₃); 720 d (-CH₂-). Espectro No. 7.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes bandas:

- 0.86 ppm (t, 3H) CH₃- (CH₂)₆-
 1.25 ppm (s, 12H) CH₃-(CH₂)₆-COO-
 1.40 ppm (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-

2.82 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂

3.13 ppm (d, J=2Hz, 2H) -CH₂-N(CH₃)₂

5.28 ppm (m, 1H) -CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂

Espectro No. 8

ChI-5: Síntesis de p-fluorobenzoato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se colocaron 3.7 ml (0.315 moles) de cloruro de p-fluorobenzoilo disueltos en 50 ml de tolueno, se adicionaron 3.8 ml (0.0315 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol, disueltos en 6.2 ml de tolueno. Se agitó por dos y media horas y se calentó a reflujo. Se filtró al vacío, se lavó con tolueno y el producto recristalizó de acetona-hexano, con un rendimiento total calculado del 89.0%, que corresponden a 7.3 g. Su punto de fusión fué de 134-135°C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 3010 d(C-H de aromático); 2970, 2940 y 2890 d(C-H de -CH₃, -CH₂- y -CH-); 2640 i(-N⁺HCl⁻); 1710 i(C=O); 1610 m(C=C de aromático); 1465 d(-CH₂-); 1415 d(-CH₃); 1290 i(C=C-F); 850 m(C-H de aromático 1, 4-disustituido); 765 m(C-F). Espectro No. 9.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

1.45 ppm (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-

2.93 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂

3.50 ppm (d, J=2Hz, 2H) -CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂

5.63 ppm (m, 1H) -CH(CH₃)CH₂-N(CH₃)₂

7.08 ppm (t, 2H) posiciones 3 y 5

8.12 ppm (m, 2H) posiciones 2 y 6

Espectro No. 10.

CHI-6: Síntesis de 2-etilbutanato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se pusieron 4.5 g (0.0336 moles) de cloruro de 2-etilbutiroilo disueltos en 50 ml de tolueno, se adicionaron 4.1 ml de 3-dimetilamino-2-propanol (0.0336 moles) disueltos en 5.9 ml de tolueno, se agitó por dos y media horas y se calentó a reflujo. Se filtró al vacío, se lavó con tolueno y se recristalizó de dicloro metano-hexano. Se obtuvieron 6.2 g de etilbutanato de 3-dimetilamino-2-propilo de punto de fusión 138-140°C. El rendimiento total calculado fué del 77.5%.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 2970, 2940 y 2820 i(C-H de -CH₃, -CH₂- y -CH-); 2660 i(-NHCl⁻); 1750 i (C=O); 1470 m(-CH₂-); 1395 m(-CH₃). Espectro No. 11.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

0.88 ppm (t, 6H) (CH₃-CH₂)₂-CH-

1.36 ppm (d, J=2Hz,3H) COO-CH(CH₃)-

1.55 ppm (m, 4H) (CH₃-CH₂)₂-CH-

2.32 ppm (m, 1H) (CH₃-CH₂)₂-CH-

2.93 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂

3.35 ppm (d, $J=2\text{Hz}, 2\text{H}$) $-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

5.38 ppm (m, 1H) $\text{COO}-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Espectro No. 12.

ChI-7: Síntesis de benzoato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se colocaron 4.1 ml (0.0355 moles) de cloruro de benzoilo disuelto en 50 ml de tolueno, se adicionaron 4.4 ml (0.0355 moles) de 3 dimetilamino-2-propanol disueltos en 5.6 ml de tolueno y se agitó por dos horas y media y se calentó a reflujo. Se filtró al vacío, se lavó con tolueno y el producto se recristalizó de acetona-hexano, en una cantidad de 7.5 g con un rendimiento total calculado del 87.2%, con punto de fusión de $132-134^\circ\text{C}$.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 3030 d (C-H de aromático); 2970 d (C-H de $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-, -\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}$); 2670 señal ancha d ($-\overset{\cdot}{\text{N}}\text{HC}-$); 1735 i (C=O); 1610 d (C=C de aromático); 1460 d ($-\text{CH}_2-$); 1400 d ($-\text{CH}_3$); 710 m (C-H de aromático monosustituído). Espectro No. 13.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

1.48 ppm (d, $J=2\text{Hz}, 3\text{H}$) $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})-$

2.98 ppm (s, 6H) $-\text{N}(\underline{\text{CH}_3})_2$

3.47 ppm (d, $J=2\text{Hz}, 2\text{H}$) $-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

5.62 ppm (m, 1H) $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

7.43 ppm (m, 3H) Posiciones 3, 4 y 5

8.04 ppm (m, 2H) posiciones 2 y 6

Espectro No. 14.

Chl-8: Síntesis de propionato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se colocaron 4.0 ml (0.0539 moles) de ácido propiónico disueltos en 50 ml de tolueno y se adicionaron 4.0 ml (0.0539 moles) de cloruro de tionilo, se agitó por dos y media horas y se calentó a reflujo. Se dejó enfriar y se añadieron 6.6 ml (0.0539 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol, disueltos en 6.8 ml de tolueno. Se agitó por tres y media horas y se calentó ligeramente, sin llegar al reflujo. Se filtró, se lavó con tolueno abundantemente y se dejó secando toda una noche a temperatura de 40-42°C. Se obtuvieron 9.3 g de propionato de 3-dimetilamino-2-propilo, en forma de cristales higroscópicos, con un rendimiento total calculado del 88.5%, de punto de fusión de 70-73°C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 2980 y 2940 d(C-H de -CH₃ y -CH₂-); 2700 señal ancha d(-NH⁺Cl⁻); 1740 m(C=O); 1470 d(-CH₂-); 1380 (-CH₃). Espectro No. 15.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

- 1.12 ppm (t, 3H) CH₃ -CH₂-COO⁻
- 1.33 ppm (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-
- 2.50 ppm (m, 2H) CH₃-CH₂-COO
- 2.98 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂
- 3.36 ppm (d, J=2Hz,2H) -CH₂-N(CH₃)₂
- 5.40 ppm (m, 1H) -CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂

Espectro No. 16.

Chl-9: Síntesis de nicotinato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se pusieron 5.0 g (0.0406 moles) de ácido nicotínico suspendidos en 50 ml de tolueno, se le adicionaron 6.2 ml (0.0812 moles) de cloruro de tionilo y se agitó durante dos y media horas, calentándose a reflujo. Se destiló el exceso de cloruro de tionilo y se dejó enfriar. Se adicionaron 4.9 ml (0.0406 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol disueltos en 10 ml de tolueno, agitándose nuevamente por dos y media horas y se calentó a reflujo. Se filtró, se lavó con tolueno, recristalizándose de diclorometano-acetato de etilo una cantidad de producto de 5.8 g, para dar un rendimiento total del 58.5% con punto de fusión de 135-137°C.

La caracterización del producto por su espectro IR mostró las siguientes bandas: 2980, 2910 y 2860 d(C-H de -CH₃, -CH₂- y -CH-); 2680 d(-NHCl⁻); 1740 i(C=O); 1610 m(C=C de piridina); 1480 d(-CH₂-); 1360 d(-CH₃); 740 m(C-H de -piridinas beta-sustituídas). Espectro No. 17.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

- 1.33 ppm (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-
- 2.16 ppm (s, 3H) CH₃-COO
- 2.95 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂
- 3.33 ppm (t, 2H) -CH₂N(CH₃)₂
- 5.36 ppm (m, 1H) -CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂

Espectro No. 18.

ChI-10: Síntesis de acetato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se pusieron 4.5 ml (0.0636 moles) de cloruro de acetilo disueltos en 50 ml de tolueno, se adicionaron 7.8 ml (0.0636 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol disueltos en 15 ml de tolueno y se agitó por 2 1/2 horas, y se calentó a reflujo. Se filtró, se lavó con tolueno y se recristalizó de diclorometano-acetato de etilo. Se obtuvieron 9.7 g de acetato de 3-dimetilamino-2-propilo, que corresponden a un rendimiento del 84.3%, con un punto de fusión de 55-56°C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 2985, 2940 y 2880 d(C-H de -CH₃ -CH₂- y -CH-); 2680 m(-NHC₁⁻); 1750 i(C=O); 1740 d(-CH₂-); 1380 m(-CH₃). Espectro No. 19.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

- 1.33 ppm (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-
- 2.16 ppm (s, 3H) CH₃-COO⁻
- 2.95 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂
- 3.33 ppm (t, 2H) -CH₂-N(CH₃)₂
- 5.36 ppm (m, 1H) -CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂

Espectro No. 20.

Síntesis de veratraldehído (Intermediario)

En un matraz de 500 ml de 3 bocas 24/40 se pusieron 18.1 g (0.12 moles) de vainillina y 45 ml de agua hirviendo. Se preparó una solución de hidróxido

de sodio disolviendo 15g de NaOH en 75 ml de agua y una porción de 36 ml de esta solución fué calentada cerca de 100°C y añadida con cuidado a la mezcla de vainillina y agua. Se continuó calentando hasta un ligero reflujo y se añadió con un embudo de adición 14.2 ml (0.15 moles), de sulfato de metilo, cuidando de que la ebullición fuese suave. Después de toda la adición del sulfato de metilo la reacción se agitó por 45 minutos y se calentó, al término de este tiempo, se agregó una porción adicional de 3.0 ml de sulfato de metilo, al final de esta adición la reacción mostró un pH ácido. Después de un calentamiento de 10 minutos la reacción se hizo ligeramente alcalina por la adición de cerca de 6.0 ml de hidróxido de sodio e inmediatamente se añadió otra porción de 3.0 ml de sulfato de metilo. La adición alternada de la solución de hidróxido de sodio y sulfato de metilo se repitió dos veces más, hasta llegar a un total de 0.27 moles de sulfato de metilo. Entonces la mezcla de reacción se hizo fuertemente alcalina por la adición de 15 ml de la solución de hidróxido de sodio y el calentamiento se continuó 20 minutos después de la última adición de sulfato de metilo. La reacción fue enfriada rápidamente a 25°C , con agitación continua, y el veratraldehido se extrajo con tres porciones de 30 ml de éter cada una.

Los extractos fueron combinados y secados sobre sulfato de magnesio anhidro y el éter fue evaporado. El residuo consistente en un líquido de color amarillo, se enfrió rápidamente observándose un sólido de finas agujas, que funde a $42-43^{\circ}\text{C}$. La producción de veratraldehido fue de 18.4 g, con un rendimiento de 92.9%.

Síntesis de ácido verátrico (Intermediario)

Se colocaron 18.4 g (0.1107 moles) de veratraldehído y 500 ml de agua hirviendo en un matraz de dos litros, de una boca 24/40. A la mezcla anterior se le agregó una solución de permanganato de potasio, preparada disolviendo 43.7 g (0.2765 moles) en 700 ml de H₂O. Se introdujo un magneto al matraz y se le puso un refrigerante en posición de reflujo y se calentó hasta la decoloración del permanganato, lo cual requirió cerca de tres horas. Posteriormente se adicionó suficiente KOH al 10% hasta hacer la solución fuertemente alcalina y se continuó agitando por diez minutos más. Se filtró la mezcla en caliente y se lavó con dos porciones de agua caliente de 15 ml cada una. Se extrajo el residuo de veratraldehído con éter, se separaron las dos fases y la parte acuosa se acidificó con HCl hasta la completa precipitación del ácido verátrico, el cual se filtró y se lavó con abundante agua fría hasta pH neutro. Se secó y se recristalizó de etanol-agua, nuevamente se filtró y secó, dando un peso de 15.1 g, con un rendimiento total calculado del 75.1% y con punto de fusión de 180-181°C (reportado 181-182°C, anhidro).

ChI-11: Síntesis de 3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo

Se pusieron 5 g (0.0274 moles) de ácido verátrico, suspendidos en 50 ml de tolueno y se le adicionaron 5.0 ml (0.0685 moles) de cloruro de tionilo, se agitó por dos y media horas y se calentó a reflujo. Se destiló el exceso de cloruro de tionilo, se dejó enfriar y se le añadieron 2.7 ml (0.0219 moles)

de 3-dimetilamino-2-propanol disueltos en 7.3 ml de tolueno y se agitó por tres horas y se calentó a reflujo. Se filtró, se lavó con tolueno, el producto se recristalizó de diclorometano-acetato de etilo en una cantidad de 6.6 g, con un rendimiento total calculado del 79.5% y con punto de fusión de 165-167°C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 3020 d(C-H de aromático); 2920 y 2860 m(C-H de -CH₃, -CH₂- y -CH-; 2650 d(N⁺HCl⁻); 1700 i(C=O); 1470 m(-CH₂); 1365 d(-CH₃); 1360 i(C-O-C); 875 d(C-H de bencenos trisustituídos). Espectro No. 21.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes bandas:

- 1.48 ppm (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-
- 2.88 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂
- 3.43 ppm (señal ancha, 2H) -CH₂-N(CH₃)₂
- 3.88 ppm (s, 6H) (CH₃-O)₂-C₆H₃-
- 3.60 ppm (m, 1H) -CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂
- 6.86 ppm (d, J=3Hz, 1H) posición 5
- 7.35 ppm (s, 1H) posición 2
- 7.72 ppm (d, J=3Hz, 1H) posición 6

Espectro No. 22.

Síntesis de ácido, 3,4-dicloro benzoico (Intermediario)

En un matraz de dos litros 24/40, provisto de agitador y refrigerante en posición de reflujo se colocaron 30 g (0.19 moles) de permanganato de potasio,

350 ml de agua y 10 g (0.0621 moles) de 3,4-diclorotolueno. La mezcla se calentó lentamente a ebullición y se agitó por 36 horas hasta que el permanganato se decoloró. Se filtró, se lavó con dos porciones de 50 ml de agua hirviendo cada una y se trabajó con el filtrado, del cual se extrajo el 3,4-dicloroto--lueno que no reaccionó, con dos porciones de éter de 30 ml cada una. Después se acidificó la fase acuosa con HCl hasta la total precipitación del ácido, se filtró, se lavó con abundante agua hasta pH=6, se secó y se recristalizó de etanol-agua, filtrándose nuevamente, y luego se secó, observándose un polvo blanco que fundió a 200-202^o C (reportado 206-208^o C), con un rendimiento total calculado del 86.54% que equivale a 10.3 g.

ChI-12: Síntesis de 3,4-diclorobenzoato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se pusieron 4.0 g (0.0209 moles) de ácido 3,4-diclorobenzoico, suspendidos en 50 ml de tolueno y 3.8 ml (0.0522 moles) de cloruro de tionilo, se agitó y calentó a ebullición por cuatro horas. Después se destiló el residuo de -cloruro de tionilo y se dejó enfriar para añadir 2.0 ml (0.0165 moles) de --3-dimetilamino-2-propanol, disueltos en 8.0 ml de tolueno y se agitó por tres horas y se calentó a ebullición. Se filtró, se lavó con tolueno y se recristalizó el producto con diclorometano-acetato de etilo, que se filtró nuevamente para obtener 1.3 g de 3,4-diclorobenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo, con un -rendimiento total calculado del 20% y punto de fusión de 141-143^o C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 3000 d(C-H de aromático); 2980 y 2030 a (C-H de $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$); 2650 m($\text{NHC}1^-$); 1720 i (C=O); 1585 d(C=C de aromático); 1475 a($-\text{CH}_3$); 875 d(C-H de aromáticos 1, 3, 4-trisustituídos). Espectro No. 23.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

- 1.48 ppm (d, $J=2\text{Hz}$, 3H) $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})-$
 - 2.92 ppm (s, 6H) $-\text{N}(\underline{\text{CH}_3})_2$
 - 3.43 ppm (d, 2H) $-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 - 5.60 ppm (señal ancha, 1H) $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
 - 7.50 ppm (d, $J=3\text{Hz}$, 1H) posición 5
 - 7.93 ppm (m, 1H) posición 6
 - 8.13 ppm (s, 1H) posición 2
- Espectro No. 24.

Síntesis de ácido p-metoxibenzoico
(Intermediario)

En un matraz de 500 ml de tres bocas 24/40, se pusieron 18.2 g (0.1317 moles) de ácido-p-hidroxibenzoico y 45 ml de agua hirviendo, y se agregaron 36 ml de una solución de hidróxido de sodio, preparada por disolución de 15 g del álcali en 75 ml de H_2O . Al matraz se le puso un magneto y un refrigerante en posición de reflujo y se calentó. Después se le añadieron 14.2 ml (0.1126 moles) de sulfato de metilo, con el cuidado necesario para mantener una ebullición suave, al finalizar la adición se calentó a reflujo y se agitó por 45 minutos y al concluir este tiempo se añadieron 3.5 ml más de sulfato de metilo, -

entonces la reacción mostró un pH ácido. Se continuó con el calentamiento por 10 minutos y la mezcla de reacción se hizo ligeramente alcalina por la adición de 6.0 ml de la solución de hidróxido de sodio e inmediatamente se agregó otra porción de 3.5 ml de sulfato de metilo. La adición alternada de hidróxido de sodio y sulfato de metilo se repitió dos veces más, hasta llegar a un total de 0.2952 moles de sulfato de metilo. La reacción se hizo fuertemente alcalina por la adición de 10 ml de la solución de hidróxido de sodio y fué calentada por 20 minutos después de la última adición de sulfato de metilo. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se acidificó con HCl hasta la total precipitación del ácido. El producto se filtró al vacío y se lavó con abundante agua hasta pH neutro y se secó, recristalizándose posteriormente de acetato de etilo-hexano obteniéndose una cantidad de 17.7 g, con un rendimiento total calculado del 88.5%.

ChI-13: Síntesis de p-metoxibenzoato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se pusieron 4 g (0.02629 moles) de ácido p-metoxibenzoico, suspendidos en 50 ml de tolueno y 5.0 ml (0.06572 moles) de cloruro de tionilo y se agitó por dos y media horas y se calentó a reflujo. Se destiló el exceso de cloruro de tionilo y se dejó enfriar y después se agregaron 2.5 ml (0.2103 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol disueltos en 7.5 ml de tolueno. Al terminar la adición se agitó por otras dos y media horas, calentándose nuevamente a reflujo. El producto obtenido se filtró, se lavó con tolueno y se recristalizó de dicloro-

metano-acetato de etilo, con un rendimiento total calculado del 70.4%, que corresponde a 5.0 g de p-metoxibenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo, de punto de fusión 145-147^oC.

La caracterización del producto por su espectro IR mostró las siguientes bandas: 3000 d(C-H de aromático); 2950, 2920 y 2830 de (C-H de -CH₃, -CH₂- y -CH-); 2660 m(-NHCl⁻); 1700 i(C=O); 1600 i(C=C de aromático); 1460 d(-CH₂-); 1400 d(-CH₃); 1020 m(C-O-C de aromático); 840 m(C-H de aromático disustituido). Espectro No. 25.

La caracterización del producto por RMN dió las siguientes señales:

- 1.46 pp (d, J=2Hz, 3H) CH(CH₃)-
 - 2.88 ppm (s, 6H) -N(CH₃)₂
 - 3.40 ppm (señal ancha, 2H) -CH₂-N(CH₃)₂
 - 3.82 ppm (s, 3H) CH₃-O-C₆H₄-
 - 5.56 ppm (señal ancha, 1H)-CH(CH₃)-CH₂-N(CH₃)₂
 - 6.88 ppm (d, J=3Hz, 2H) posiciones 3 y 5
 - 7.98 ppm (d, J=3Hz, 2H) posiciones 2 y 6
- Espectro No. 26.

Síntesis del ácido 2-etilhexanoico (Intermediario)

En un matraz de 1000 ml 24/40 se pusieron 34 g (0.2151 moles) de permanganato de potasio, 300 ml de agua, 15.6 ml (0.0998 moles) de 2-etilhexanol

y una solución de hidróxido de sodio, preparada con 3 g del álcali disueltos en 25 ml de agua. Se dejó en agitación vigorosa por espacio de 12 horas y después se filtró y lavó con 2 porciones de agua de 50 ml cada una. El exceso de alcohol se extrajo con éter, se separó la fase etérea y la fase acuosa se calentó ligeramente, se dejó enfriar y se acidificó con ácido sulfúrico y el producto se extrajo utilizando nuevamente éter, evaporándose este último enrotavapor, dejando un líquido ligeramente amarillo, perteneciente al ácido 2-etilhexanoico, en cantidad de 8.6 g con rendimiento total calculado del 60.1%, que corresponde a 9.5 ml del ácido.

CHI-14: Síntesis de 2-etilhexanoato de
3-dimetilamino-2-propilo

Se colocaron 4.4 ml (0.0277 moles) de ácido 2-etilhexanoico, disueltos en 50 ml de tolueno y 5.0 ml (0.0692 moles) de cloruro de tionilo, calentándose a reflujo y con agitación por dos y media horas. Se destiló el exceso de cloruro de tionilo y se dejó enfriar. Después se añadieron 3.3 ml (0.0277 moles) de 3-dimetilamino-2-propanol, disueltos en 7.0 ml de tolueno y se agitó por otras dos y media horas calentándose nuevamente a reflujo. Se filtró, se lavó con tolueno y el producto se recrystalizó de diclorometano-hexano en cantidad de 5.5 g de 2-etilhexanoato de 3-dimetilamino-2-propilo, con punto de fusión de 48-49°C, y con un rendimiento total calculado del 75.3%.

La caracterización del producto por su espectro de IR presentó las siguientes bandas: 2970 y 2920 d(C-H, de -CH₃-CH₂- y -CH); 2590 señal ancha d(-NHC1⁻); 1630 d(C=O); 1470 d(-CH₂-); 1390 d(-CH₃). Espectro No. 27.

La caracterización del producto por RMN mostró las siguientes señales:

- 1.26 ppm (d, J=2Hz, 6H) CH₃-(CH₂)₃-CH(CH₂-CH₃)-
 1.68 ppm (d, H=2Hz, 3H)-COOCH(CH₃)-
 2.95 ppm (s, 14H) CH₃(CH₂)₃-CH(CH₂-CH₃)-COOCH(CH₃)CH₂-N(CH₃)₂
 3.46 ppm (d, 2H) COOCH(CH₃)CH₂-
 4.30 ppm (señal ancha, 1H) CH₃(CH₂)₃CH(CH₂H₅)COO-
 5.10 ppm (señal ancha, 1H)-COOCH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂
 Espectro No. 28.

ChI-15: Síntesis de p-metoxibenzoato de
 3-dimetilamino-1-propilo

Se colocaron 4.0 g (0.0263 moles) de ácido p-metoxibenzoico, suspendidos en 50 ml de tolueno y 5.0 ml (0.0657 moles) de SOCl₂ y se agitó por dos y media horas con calentamiento a reflujo. Se destiló el exceso de cloruro de tionilo, se dejó enfriar y se adicionaron 3.2 ml (0.0263 moles) de 3-dimetilamino-1-propanol, disueltos en 8.0 de tolueno, calentándose a reflujo y con agitación por dos y media horas. Se filtró, se lavó con tolueno y se recristalizó de diclorometano-hexano. Se obtuvo un producto con un rendimiento total calculado del 68.8% que corresponde a 5.6 g de p-metoxibenzoato de 3-dimetilamino-1-propilo, de punto de fusión de 140-142°C.

La caracterización del producto por su espectro IR presentó las siguientes bandas: 3920 d(C-H de aromático); 2960, 2940 y 2880 de (C-H de -CH₃ y -CH₂); 2660 señal ancha m(-NHC⁺Cl⁻); 1700 m(C=O); 1605 d(C=C de aromático); 1465 d(-CH₂-); 1395 d(-CH₃); 1030 d(C-O-C de aromático-alifático); -840 d(C-H de aromático disustituído). Espectro No. 29.

La caracterización del producto por RMN presentó las siguientes señales:

2.35 ppm (señal ancha, 2H)-COOCH₂-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂

2.82 ppm (s, 6H) -CH₂-N(CH₃)₂

3.16 ppm (m, 2H) -CH₂-N(CH₃)₂

3.80 ppm (s, 3H) CH₃-O-C₆H₄-

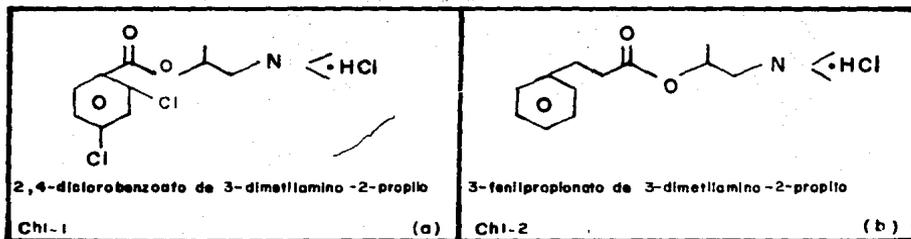
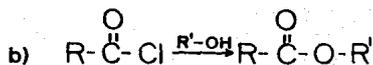
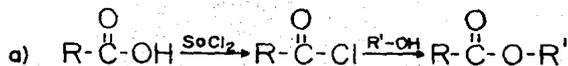
4.35 ppm (t, 2H)-COO-CH₂-

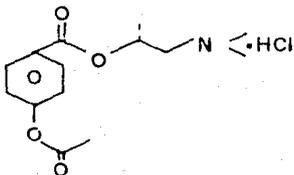
6.88 ppm (d, J=3Hz, 2H) posiciones 3 y 5

7.42 ppm (d, J=3Hz, 2H) posiciones 2 y 6

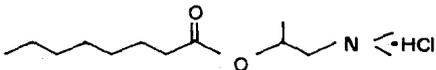
Espectro No. 30.

LOS COMPUESTOS SE OBTUVIERON DE ACUERDO, UNOS CON LA RUTA "A"
 Y OTROS CON LA RUTA "B", COMO SE ESPECIFICA EN CADA CASO.

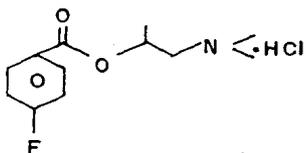




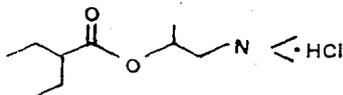
p-acetoxibenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-3 (a)



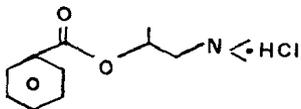
Caprinato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-4 (b)



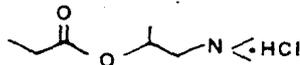
p-fluorobenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-5 (b)



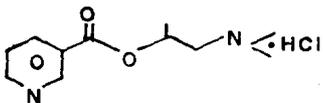
2-etilbutanato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-6 (b)



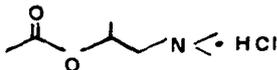
Benzoato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-7 (b)



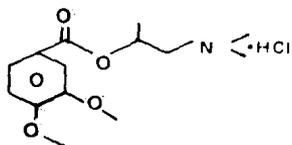
Propionato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-8 (a)



Nicotinato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-9 (a)



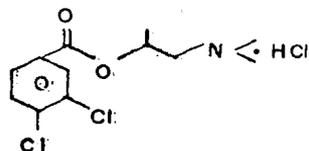
Acetato de 3-dimetilamino-2-propilo
Chl-10 (b)



3,4-dimetoxibenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo

ChI-11

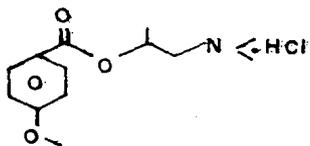
(a)



3,4 diclorobenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo

ChI-12

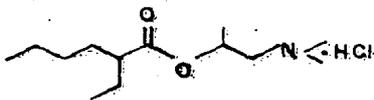
(a)



p-metoxibenzoato de 3-dimetilamino-2-propilo

ChI-13

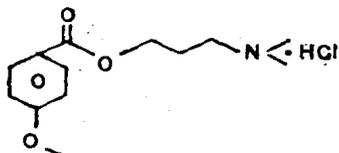
(a)



2-etilhexanoato de 3-dimetilamino-2-propilo

ChI-14

(a)



p-metoxibenzoato de 3-dimetilamino-1-propilo

ChI-15

(a)

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL BIOLOGICA

3.1. Aplicación de los compuestos.

Los camotes utilizados fueron de Dioscorea floribunda crecidos en invernadero, de 4 años de edad y un tamaño aproximado de 20 cm, los cuales se pelaron y cortaron en trozos. Los pedazos de barbasco se molieron en la licuadora con hielo, a razón de 10 g de hielo por cada 2 g de barbasco y un tiempo de homogeneización de 30 segundos, con el fin de evitar el calentamiento que pudiera desnaturalizar proteínas o inactivar alguna enzima y, también, el de tener una muestra uniforme.

En matraces Erlenmeyer de 50 ml se pusieron 10 ml del compuesto a probar, en una concentración conocida (1×10^{-3} mol), 12 ml de la mezcla hielo barbasco y 10 ml de agua. Cada compuesto se probó por triplicado. Los matraces se dejaron reposar, tapados con papel aluminio a 18-24°C, durante 4

días y expuestos a la luz. Al terminar este tiempo, las mezclas se pasaron a matraces de bola de 50 a 100 ml 24/40, los cuales estaban previamente tarados. Los matraces con las mezclas se metieron a la estufa, a una temperatura entre 95 y 100°C, durante toda una noche, hasta que quedó un residuo sólido que se pesó e hidrolizó.

3.2. Hidrólisis y extracción.

El residuo sólido que quedó en cada uno de los matraces de bola se pesó por diferencia y se le adicionaron 4 ml de HCl 3N y 4 ml de una solución de 5-~~α~~-colestán-3-β-ol, disuelto en xileno (con una concentración de 850 mg/l), - usado como patrón interno, por cada 300 mg de residuo sólido.

A los matraces se les colocó un refrigerante en posición de reflujo y se calentó por espacio de 4 horas. Al finalizar este período se dejaron enfriar y se centrifugaron y la fase orgánica se separó de la acuosa, para su análisis posterior mediante cromatografía de gases.

3.3. Determinación por cromatografía de gases.

Todas las separaciones se realizaron en un cromatógrafo de gases Perkin Elmer, modelo 3920. Se empleó una columna de vidrio de 6 pies de longitud, de 1/8 de pulgada de diámetro, con fase líquida OV-17 al 3%, con soporte CGQ, de malla 100/120.

El gas acarreador fue nitrógeno, con un flujo de 30 ml/min.

El detector utilizado fue de ionización de flama FID, con gas hidrógeno a 1.5 Kg/cm² y aire a 3.5 Kg/cm². La temperatura de la columna, del inyector y de la interfase se mantuvo a 300 °C.

La velocidad de la carta del graficador fue de 12 pulgadas por hora. El disolvente utilizado fue xileno.

Las curvas de calibración se prepararon utilizando mezclas de 5- α -colestán-3- β -ol (p.f. 141.5-142 °C), como estándar interno y diosgenina (p.f. 204-207 °C). Cada una de ellas muestra un solo pico en los cromatogramas.

3.4. C á l c u l o s .

La determinación de diosgenina se llevó a cabo inyectando por duplicado 2 microlitros de la fase orgánica, proveniente de la hidrólisis y extracción de - cada muestra y calculando el promedio de las proporciones de las áreas de los picos.

El contenido de diosgenina del barbasco seco se calculó usando la fórmula:

$$\% \text{ diosgenina} = \frac{A}{a} \times \frac{\text{m.l}}{\text{m}_2} \times \frac{100}{F_i} \quad \dots (1)$$

donde

A = área de la diosgenina

a = área del colestanol

m_1 = peso del estándar interno

m_2 = peso del barbasco seco

Fr = factor de respuesta,

obtenido de:

$$Fr = \frac{A}{a} \times \frac{m_1}{m} \quad \dots (2)$$

donde

A = área de la diosgenina

a = área del colestanol

m_1 = peso del estándar interno

m = peso de la diosgenina

Para evaluar la confiabilidad en los resultados obtenidos se empleó el método estadístico de la t de Student, usando la fórmula:

$$t = \frac{\bar{X}_i - \bar{X}_o}{Sp \sqrt{\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_o}}} \quad \dots (3)$$

donde

$$Sp = \sqrt{\frac{S_o^2(n_o-1) + S_i^2(n_i-1)}{n_o + n_i - 2}}$$

\bar{X}_i = % de diosgenina promedio de n_i determinaciones

n_i = número de determinaciones efectuadas para cada muestra teniendo el compuesto a probar. (3 en todos los casos).

\bar{X}_0 = % de diosgenina promedio de determinaciones.

n_0 = número de determinaciones efectuadas para cada muestra usada como control, sin compuesto a probar (3 determinaciones).

S_p = varianza promedio.

X_0 = % de diosgenina para cada determinación del control.

X_i = % de diosgenina para cada determinación del compuesto a probar.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Síntesis de los compuestos.

Las primeras síntesis de los ésteres se iniciaron usando una relación de una mol de cloruro de ácido y tres moles de amino-alcohol, para hacer reaccionar todo el cloruro del ácido, sin embargo, se observó experimentalmente que la reacción no aumentaba su rendimiento y si se dificultaba mucho su purificación, la condición óptima para su obtención fue una relación mola de 1 : 1 lo que originó, además, que todos los compuestos se obtuvieran como clorhidratos.

En la reacción de esterificación se hizo patente el hecho de que la adición del amino-alcohol ramificado deberfa efectuarse muy lentamente y caer directamente en el seno del líquido para optimizar los rendimientos.

4.2. Aplicación de los compuestos.

En trabajos anteriores (6, 27), se había observado durante la síntesis de sustancias biorreguladoras, la importancia de que el anillo aromático tuviera sustituyentes donadores de electrones para dar sustancias biológicamente activas. Los amino alcoholes usados habían sido el 2-dietilaminoetanol y el 3-dimetilamino-1-propanol. El presente trabajo se efectuó usando el 3-dimetilamino-2-propanol para evaluar la importancia del número de átomos de carbono entre el éster y el grupo amino, así como observar el efecto de la ramificación de dicha cadena. En base a esto en la prueba biológica se utilizaron dos de los compuestos que cumplieran con el requisito de tener grupos donadores de electrones en el anillo. Uno de ellos con metoxilos, que además activaban el anillo aromático y el otro con cloros, que desactivaban el anillo aromático.

El compuesto 11, que contenía los metoxilos en posiciones 3 y 4, produjo un 16% de incremento de diosgenina con respecto al control (0.627% y 0.541%, respectivamente. Mediante análisis estadístico se observó 90% de confiabilidad en los resultados.

Para el compuesto 12, el cual tenía cloros en las posiciones 3 y 4, el porcentaje de incremento de diosgenina fue de 22% con respecto al control (0.664% y 0.541%, respectivamente), teniendo mediante análisis estadístico un 97.5% de confiabilidad, de donde se observa que ambos compuestos parecen tener una buena actividad en la inducción para la biosíntesis de la diosgenina. Sin embargo, cabe resaltar el hecho de que compuestos con una estructura si-

milar, en cuanto al anillo aromático y teniendo una cadena lateral diferente, - han demostrado tener una actividad mayor en la inducción de la diosgenina (6). En el caso de la inducción de los carotenos, es conveniente hacer notar que es te tipo de compuestos debe tener exclusivamente 2 átomos de carbono entre el nitrógeno y el grupo éster o éter, resultando inactivos los compuestos con 3 - carbonos, o los que presentan algunas ramificaciones (27). Estos requerimien tos estructurales no son tan importantes cuando se evalúa el incremento de las bioinducciones de hule en el guayule (15).

4.3. Cuantificación de la Diosgenina.

El método propuesto por A. Rozanski (29), para la extracción y determinación de diosgenina, a prtir de tubérculos de Dioscorea, fue el empleado en este trabajo sin ninguna modificación (6).

Como ya se mencionó, este método tiene una precisión y una exactitud comparables con los métodos gravimétricos, pero tiene la ventaja, entre otras, - de que es mucho más simple y rápido. En un primer paso, la hidrólisis y extracción son llevadas a cabo simultáneamente, en un mismo matraz, al utilizar un sistema de dos fases. En la determinación por cromatografía de gases se - utilizó el método del estándar interno, para compensar variaciones por pérdidas de manipulación del material, lo cual permite comprobar que son las condiciones óptimas. La cuantificación de la diosgenina se hizo aplicando la fórmula 1 (página 40), ya que el aparato de cromatografía de gases tenía integrador, lo que dió directamente las áreas de los picos.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

5.1. Se sintetizaron quince compuestos, obteniéndose datos espectroscópicos satisfactorios para todos ellos, que confirman sus estructuras y se adecuaron los procedimientos específicos de síntesis para cada compuesto y se definieron sus parámetros de operación. (Compuestos 1 a 15) .

5.2. Se probó la actividad de los ésteres ramificados, derivados del 3-dimetilamino-2-propanol y la del ácido benzoico 3,4-disustituido.

5.3. Los compuestos 3,4-dimetoxilado (ChI-11) y 3,4-diclorado (ChI-12) muestran una tendencia a incrementar la cantidad de diosgenina, por incubación de los mismos con homogeneizados de tubérculos de Dioscorea floribunda, en 16 y 22% respectivamente, en comparación a un control de referencia.

5.4. Potencialmente, se dispone de 13 compuestos adicionales con po-

sible actividad biológica a investigar, sugiriendo se efectúen con mayor número de muestras para una estandarización.

BIBLIOGRAFIA

1. Asociación de Fabricantes de Esteroides, A.C. - Revista Sociedad Química de México, 21.
(5) 302-6 (1977).
2. Applezweig, N. - Revista Sociedad Química de México, 23.
(4) 162-9 (1979)
3. Bennet, D. R., E. Heftmann, W.A. Preston Jr., J.R.Haun. Archives of Biochemistry and Biophysics, 103.
74-83 (1963).
4. Brain, K.R., M.H. Williams. Plant Cells Report, 2
(1) 11-10 (1983).
5. Chatuverdi, H. C., S. N. Svirastava. - Lloydia, 39
(1) 82-3 (1976).
6. García Argáez, Aída N. - Tesis, Facultad de Química, U.N.A.M.
(1981).
7. Geuns, J. M. C., J.C. Vendrey. - Phytochemistry, 23
919-11 (1974).

8. Graebe, J. E. - Phytochemistry, 7
2003-20 (1968)
9. Gupta, S. N., C. K. Atal. - Indian Drugs, 18
(12) 534-4- (1981).
10. Hardman, R., C. N. Wood, C.N. Brain. - Phytochemistry; 10
(4) 757-63 (1971).
11. Hardman, R., C.N. Wood, C.N. Bain. - Phytochemistry, 11
(3) 1067-71 (1972).
12. Hardman, R., C.N.Wood, C.N. Brain. - Phytochemistry, 11
2073-7 (1972).
13. Heble, M.R., S.Narayanaswani, M.S. Chadha. - Phytochemistry, 10
2393-4 (1971).
14. Heftmann, E., R.D.Bennet, J.Bonner. - Archives of Biochemistry
and Biophysics, 92
13-16 (1961).
15. Hernández Sánchez, Roberto A. - Tesis, Facultad de Química, UNAM.
(1981).
16. Hoyer, G.A., W.Sucrow, D.Winkler. - Phytochemistry, 14
(2) 539-42 (1975).
17. Jañ, S.C., S.L. Sahoo.- Pharmazie, 36
(10) 714-15 (1981).

18. Joly, A.F., J.Bonner, R.D. Bennett, E. Heftmann.- Phytochemistry, **8**
1445-47 (1969).
19. Karo, W., S.R.Sandler. - "ORGANIC Functional Group Preparations".
Organic Chemistry. A Series of monographs. Academic Press Inc.
Volume 12. New York, USA (1968) 199-200
20. Kaul, B., E.J.Staba, S.J. Stohs. - Lloydia, **31**
(2) 171-9 (1968)
21. Kaul, B., E.J.Staba, S.J. Stohs. - Lloydia, **32**
(3) 347-59 (1969).
22. Khana, P., P.V. Prohit. - Basic Life Science, **22**
65-9 (1983)
23. Lier, J.B., L.J. Lacrois. - American Association of Cereal Chemist's, **51**
188-94 (1974).
24. Marshall, J.G., E.J. Staba. - Lloydia, **38**
(6) 541-2 (1975).
25. Marshall, J.G., E.J. Staba. - Phytochemistry, **15**
(1) 53-5 (1976).
26. Morrison, R.I., R.N. Boyd. - "Química Orgánica".
Fondo Educativo Interamericano, S.A. Boston, USA (1976), 3a. edición.
27. Name Neme, Pedro. - Tesis. Facultad de Química, U.N.A.M.
(1978).

28. Blatr, A.H. - "Organic Syntheses Collective" - John Wiley and Sons
Volume II New York, USA (1943) 619-21
29. Rozanski, A. - Analyst, 97
968-72 (1972).
30. Senyh, N.N., C.K. Kokate. - Indian Drugs, 19
(1) 25-6 y 33 (1981).
31. Applezweig, N. y otros autores. - Simposium International de Esteroides.
Revista Sociedad Química de México, 22
(2) 154-67 (1978).
32. Stohs, S.J., H. Rosenbery. - Lloydia, 37
(4) 646 (1974).
33. Stohs, S.J., B.Kaul, E.J.Staba. - Phytochemistry, 8
(9) 1679-86 (1969).
34. Stohs, S.J., J.J.Sabatka, H.Rosenbery. - Phytochemistry, 13
(10) 2145-8 (1974).
35. Suthar, K.C., K.G.Ramawat, H.C.Arya. - Indian Journal of Experimental
Biology, 18
(12) 1204-8 (1980).
36. Suthar, K.C., K.G. Ramawat, H.C. Arya. - Plant Cells, 15
120-6 (1980).

37. Tomita Y., A. Yomori, H. Minato. - Phytochemistry, 9
(1) III-4 (1970).
38. Vaguifolui, D., M. Maroti, P. Teteni. - Phytochemistry, 10
(6) 1389-90 (1970).
39. Williams, M.H., K.R. Brain. - Plant Cells Report, 2
(1) 7-10 (1982).

A P E N D I C E

Espectro No. 1
Espectro No. 2
Espectro No. 3
Espectro No. 4
Espectro No. 5
Espectro No. 6
Espectro No. 7
Espectro No. 8
Espectro No. 9
Espectro No. 10
Espectro No. 11
Espectro No. 12
Espectro No. 13
Espectro No. 14
Espectro No. 15
Espectro No. 16
Espectro No. 17
Espectro No. 18
Espectro No. 19
Espectro No. 20

Espectro No. 21

Espectro No. 22

Espectro No. 23

Espectro No. 24

Espectro No. 25

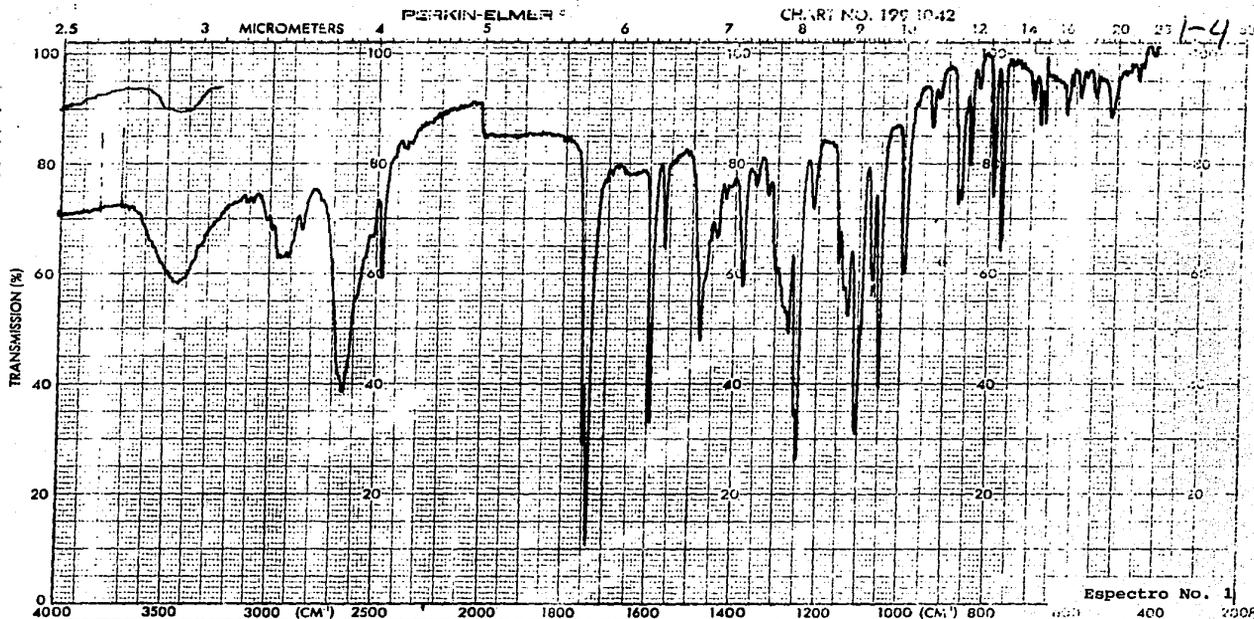
Espectro No. 26

Espectro No. 27

Espectro No. 28

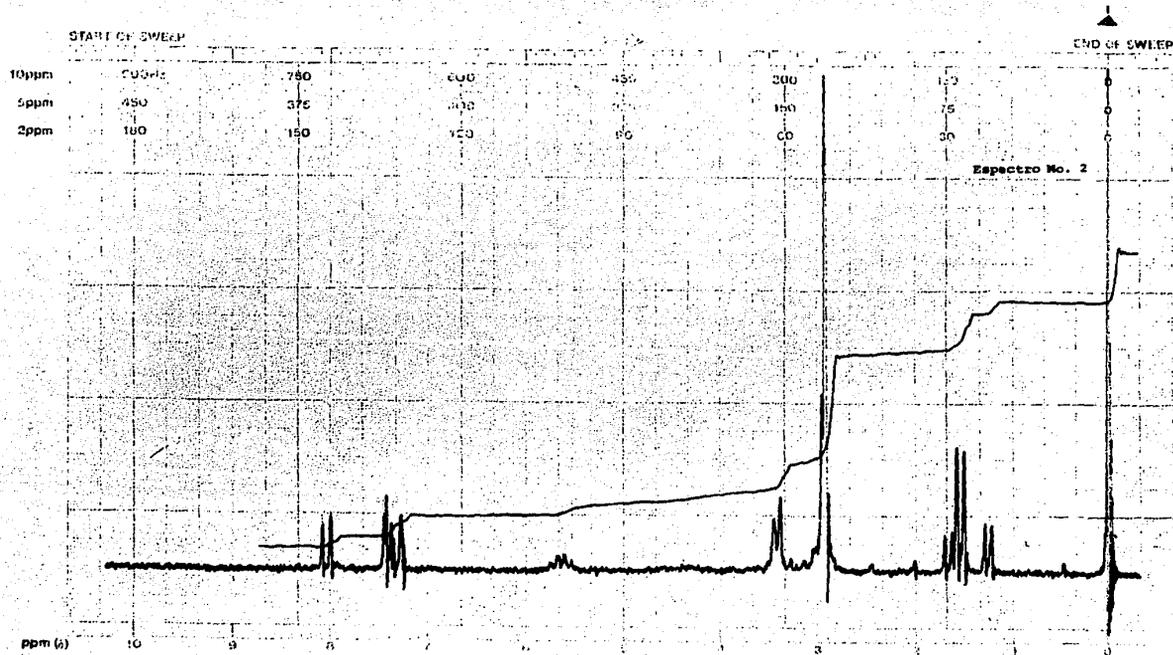
Espectro No. 29

Espectro No. 30

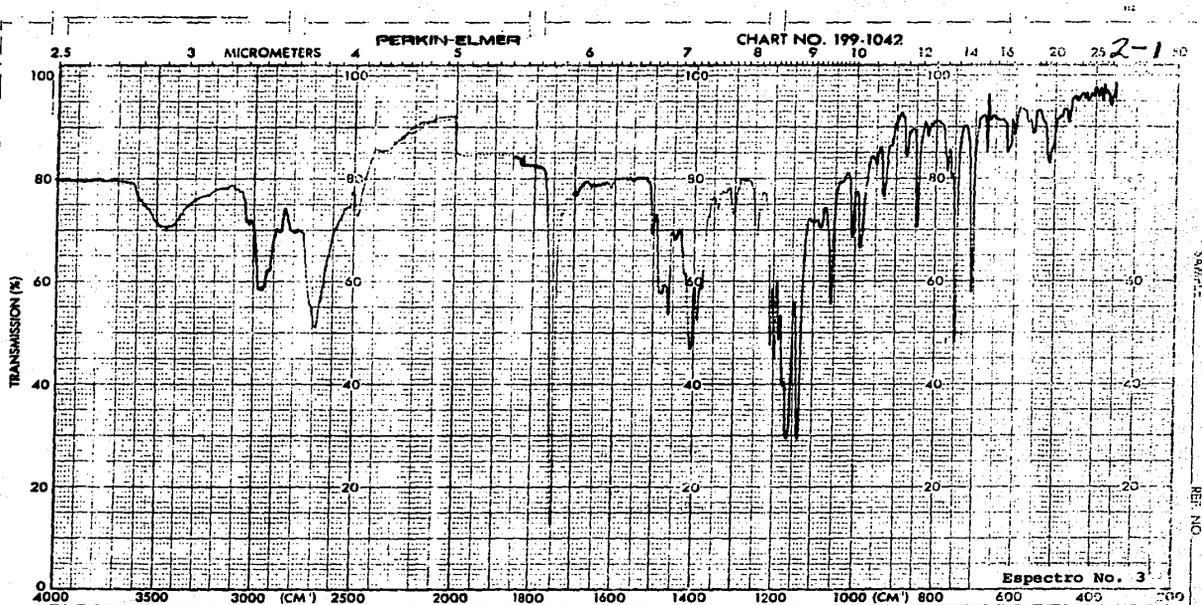


ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME	REP. SCAN	SIGNAL BEAM
EXPANSION	$\frac{1}{2}$	EXPANSION		12		
SAMPLE	<chem>CH3COCl</chem>	% T	ABS	MULTIPLIER	1	
ORIGIN	Tec. Javier Gamido	REMARKS	Ponilla	SLIT PROGRAM	<input checked="" type="checkbox"/>	
		SOLVENT	CH ₂ Cl ₂	TIME DRIVE	12	
		CONCENTRATION		OPERATOR	Monch	303-83
				CELL PATH		
				REFERENCE	one	

TESIS CON
FALLAS DE ORIGEN



LOCK POS	ppm	SPECTRUM AMPL. 8.41000	SWEEP TIME	5	MIN	NUMBERS	44	SAMPLE: <i>Fco. Javier G.</i>	OPERATOR: <i>Aliphan</i>
LOCK POWER	dB							<i>CA I-1</i>	DATE: <i>16-7-10</i>
DECOUPLE POS.	ppm	RATER 0.05	SWEEP WIDTH	10	MIN	PERCENT	100		
DECOUPLING POWER	dB	RF POWER 0.05	END OF SWEEP	0	MIN	SAMPLE TEMP.	A 20	SOLVENT: <i>CDCl₃</i>	SPECTRUM NO. <i>1139</i>

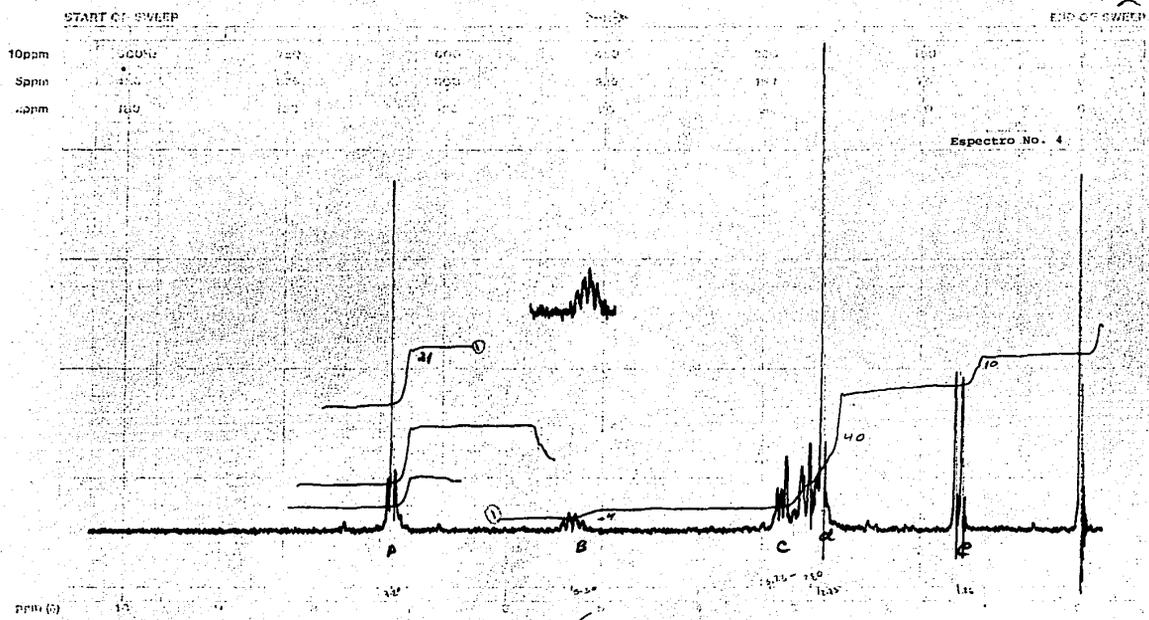


EXPANSION _____ ABSCISSA _____ SAMPLE: <i>Q. S.H. 2</i> ORIGIN: <i>Sto. Javil</i>	ORDINATE _____ EXPANSION _____ % T _____ ABS _____ REMARKS: <i>granilla</i>	SCAN TIME: <i>12</i> MULTIPLIER _____ SLIT PROGRAM: <i>N</i> SOLVENT: _____ CONCENTRATION: <i>1.5 gr</i>	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR: <i>Sevra</i> CELL PATH: _____ REFERENCE: <i>celul</i>
--	---	--	---

DATE: *18/1/62*

SAMPLE NO. REF. NO.

2-1



LOCK FOR
 LOCK POWER
 OSCILLATOR POS.
 OSCILLATOR POWER

PPM
 2.411000
 0.05
 0.05

SPECTRAL AMP
 FILTER
 REF POWER

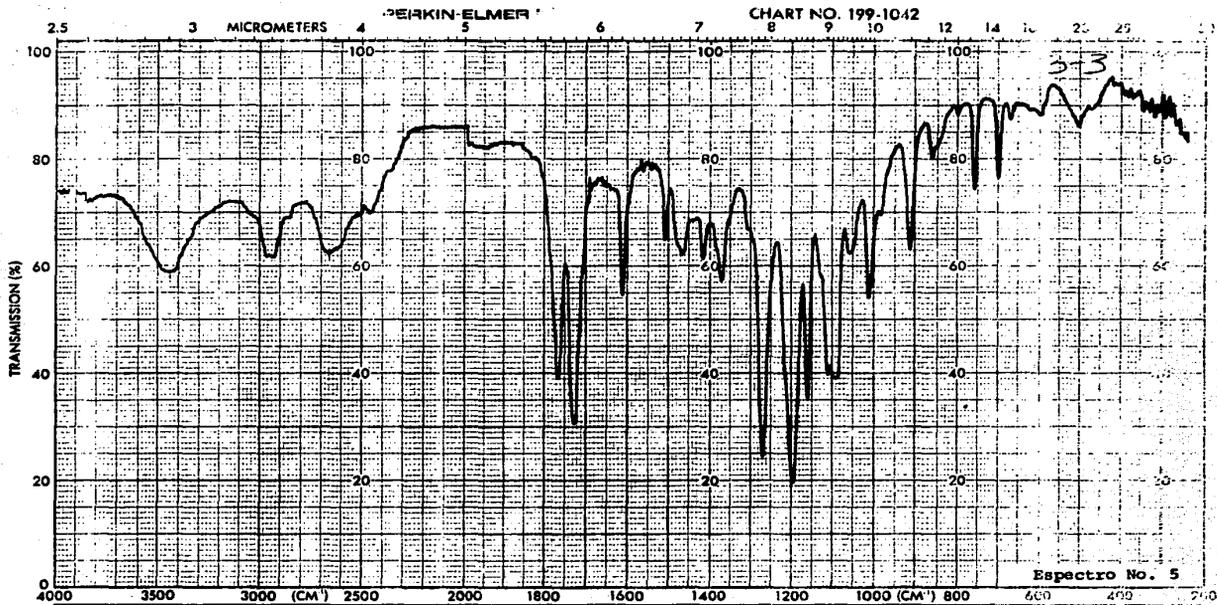
SWEEP TIME
 SWEEP WIDTH
 END OF SWEEP

5
 10
 0

24
 TMS
 A

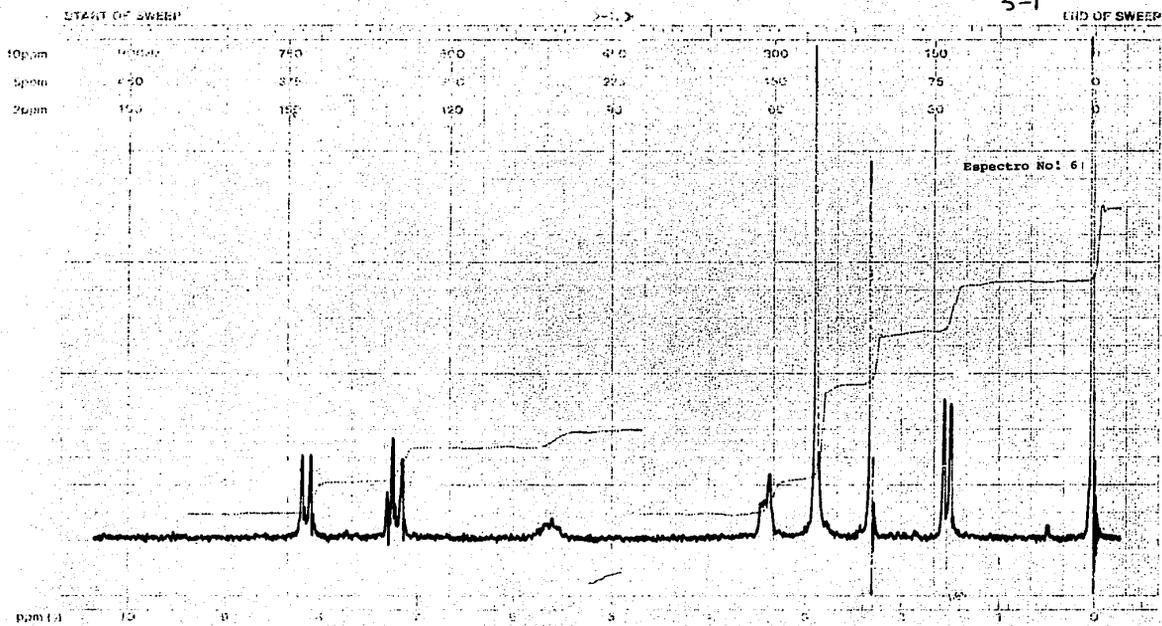
Fe. J. G.
 Ch I-2
 25-10-12
 COCl₂
 0070

EM-300 MG MCN NMR SPECTROMETER



EXPANSION _____	ORDINATE _____	SCAN TIME 12	REP. SCAN _____
ABSCISSA _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER _____	TIME DRIVE _____
6680	<input checked="" type="checkbox"/> % T <input type="checkbox"/> ABS	SLIT PROGRAM D	OPERATOR _____
SAMPLE 3-3	REMARKS pasta	SOLVENT H ₂ O	CELL PATH _____
ORIGIN Soc. Jansen Juncos		CONCENTRATION _____	REFERENCE am

3-1



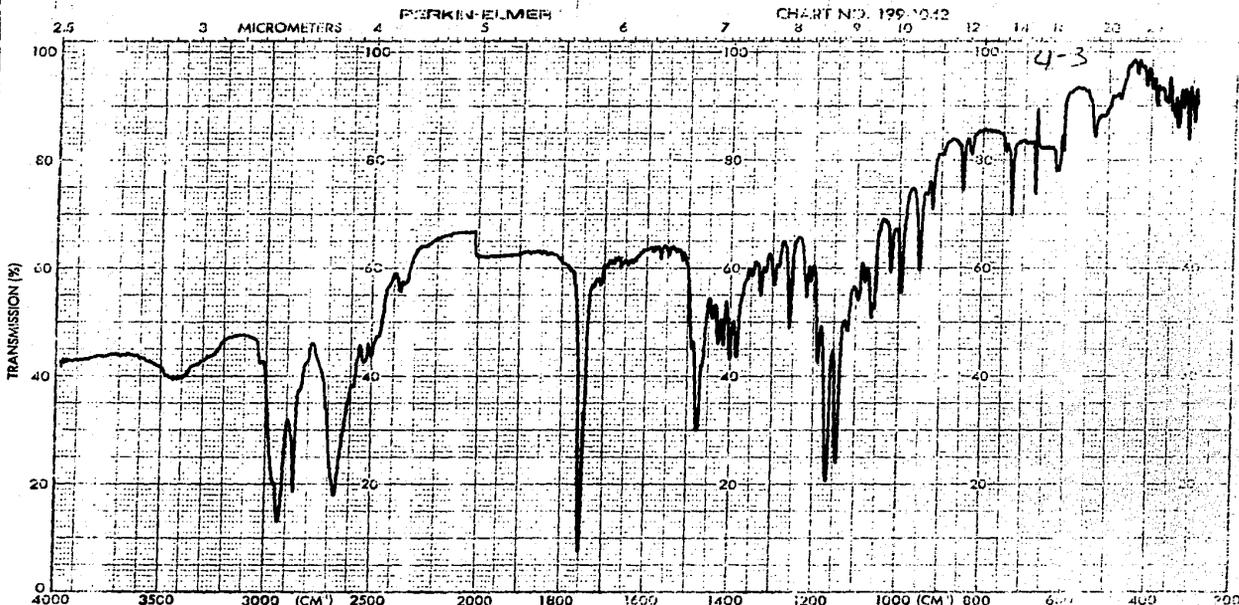
EM-350 50 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. ppm SPECTROMETER VOL. 2.8 x 1000 SWEEP RATE 5 ppm MIN. LOSS 4 SAMPLE: Feo Sauer G. OPERATOR *Dejardin*

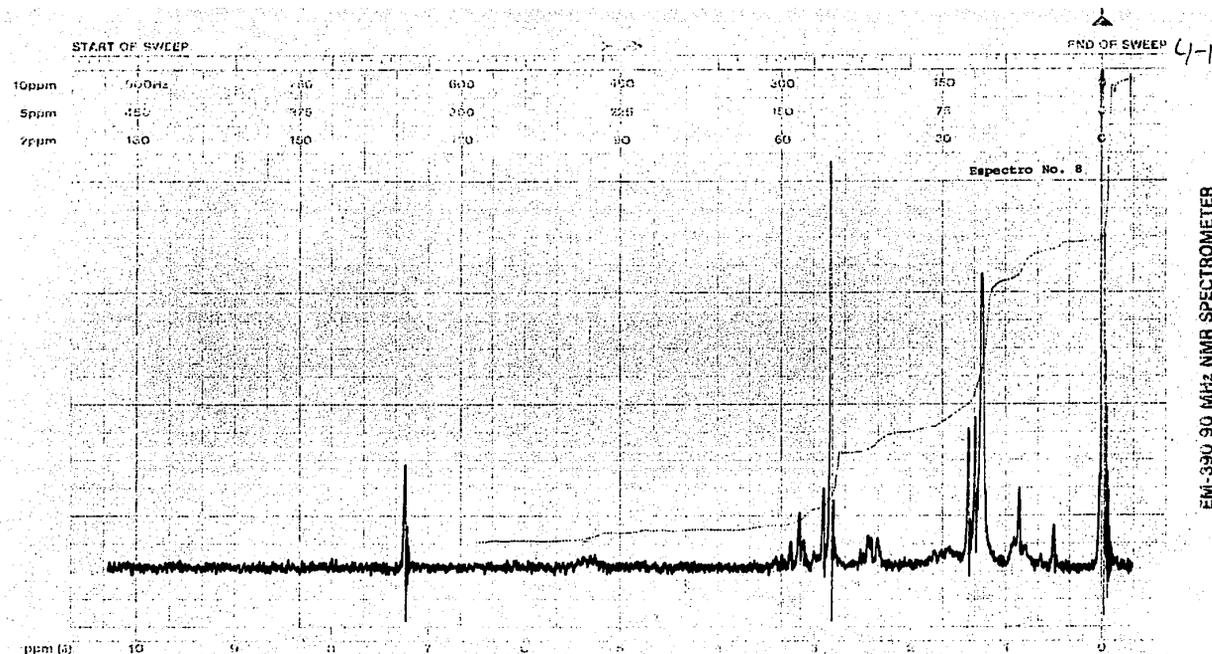
LOCK POWER mG FIELD 0.05 SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 7.25 C1=CC=C(C=C1)O DATE: 14-I-83

DECOUPLE POS. ppm NO. POWER 0.5 END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. D.C. SOLVENT: CCl4 SPECTRUM NO. 200 P.

DECOUPLING POWER mG *7.25 ppm*

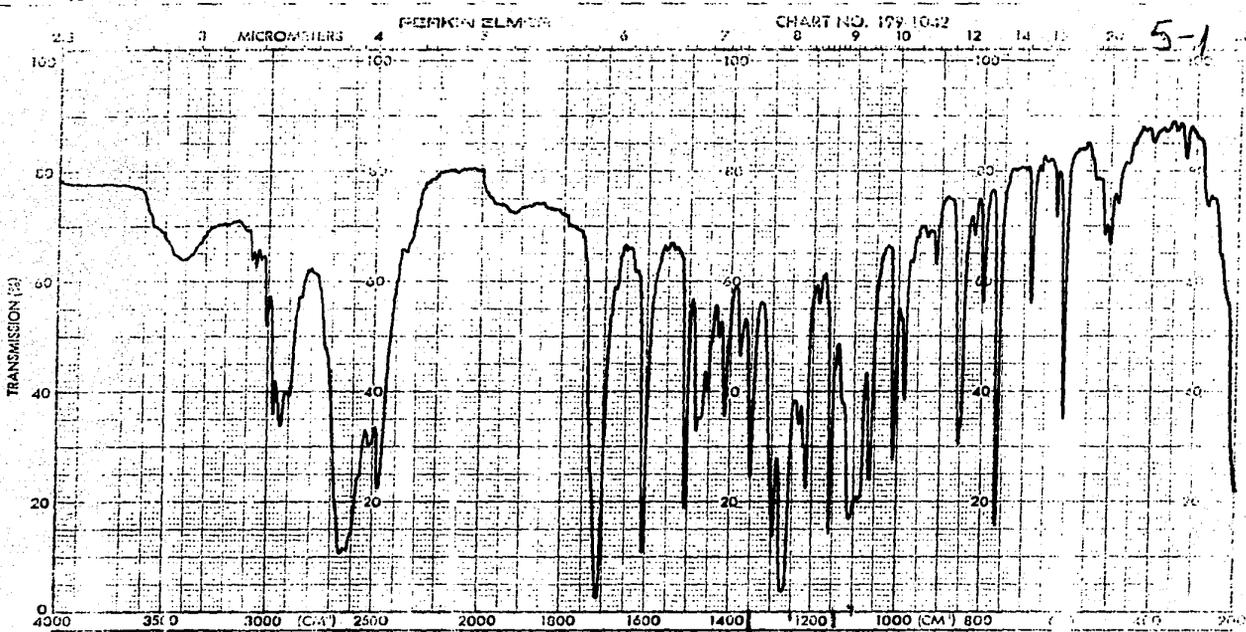


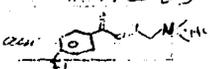
ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN	SIN	Espectro No. 7
EXPANSION	EXPANSION	MULTIPLIER	TIME DRIVE	OPERATOR	
SAMPLE	REMARKS	SOLENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REFERENCE
2-11-40 Ch. J. - 1 Op. J. - 1 J. J. G.	ABS pasta	12 12	12 12	12 12	12 12



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS.	ppm	SPECTRUM AMPL	4 x 100	SWEEP TIME	5	min	PROG	H	SAMPLE	Pol. hauido	OPERATOR	Albuquerque
LOCK POWER	mG	PPM/TIC	0.05	SWEEP WIDTH	10	ppm	REF FREQ	TMS	<chem>CC(C)OC</chem>	DATE	10. 5. 63	
DECOUPLE POS.	ppm	RF POWER	0.05	END OF SWEEP	0	ppm	SAMPLE TEMP.	A	C	SOLVENT	CDCl ₃	
DECOUPLING POWER	mG										SPECTRUM NO.	7773

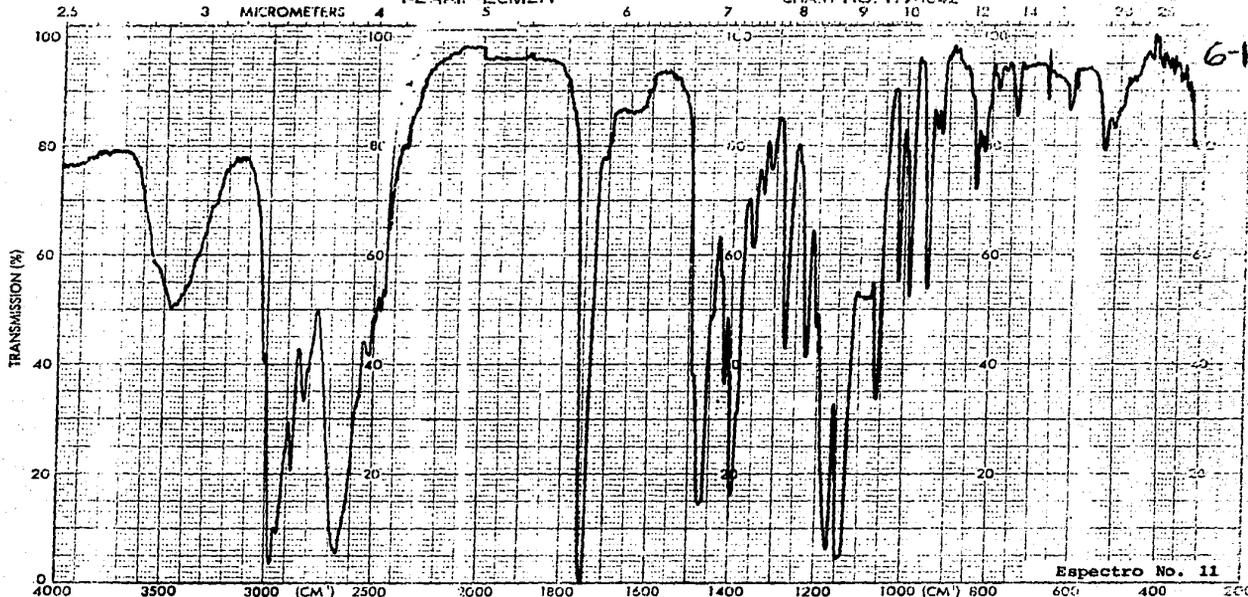


ABSCISSA EXPANSION	ORDINATE EXPANSION % T	SCAN TIME 1/2 MULTIPLIER 1 INT PROGRAM N	REF. SCAN TIME DRIVE OPERATOR <i>del...</i>
SAMPLE <i>Ch 5</i> ORIGIN <i>Geo. Janin found</i>	REMARKS <i>partly</i>	SOLVENT <i>CS₂</i> CONCENTRATION	CELL PATH REFERENCE <div style="text-align: right;"> <i>MAY 14 II 83</i>  <i>fl</i> </div>

Espectro No. 9

PERKIN-ELMER

CHART NO. 199-1042



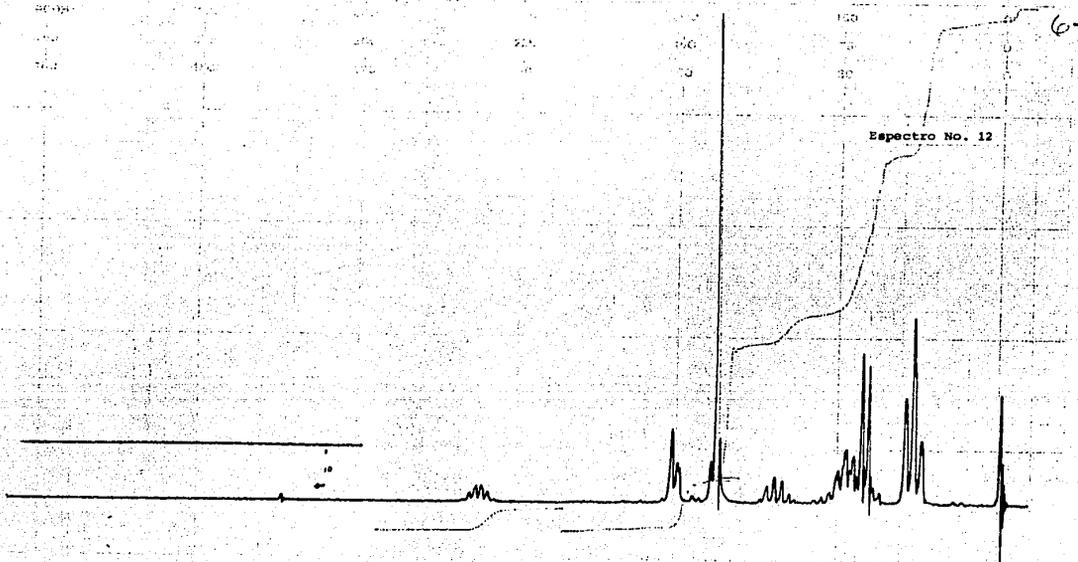
Espectro No. 11

ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME	REP. SCAN	SINGLE BEAM
EXPANSION		EXPANSION		MULTIPLIER	TIME DRIVE	
SAMPLE		ABS		SLIT PROGRAM	OPERATOR	DATE
ORIGIN		REMARKS		SOLVENT	CELL PATH	REFERENCE
90 L N. M. T. Gen. Santos Garrido		Partilla		12 N KBr	C. Silva	1/2/63 air

JAMES CHI-6
 REF. NO. 6692

START OF SWEEP END OF SWEEP

10000	80000	4000	2000	220	100
5000	40000	2000	1000	110	50
1000	8000	400	200	22	10



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

PARAMETER VALUE

LOCK POS. 10

LOCK POWER 5

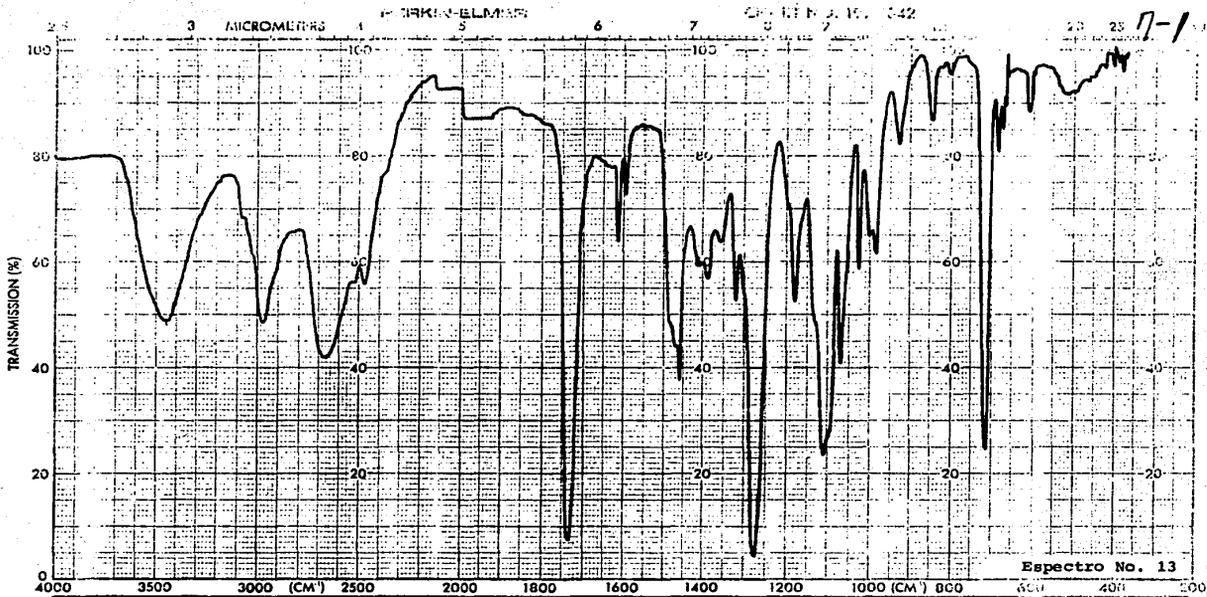
DECODE POS. 10

DECODE POWER 10 (A)

SAMPLE Gamma For J. OPERATOR Alejandro

DATE 12- Mayo - 83

SPECTRUM NO. 7523



EXPANSION		ORDINATE		SCAN TIME	REP. SCAN	SING. BEAM
ABSCISSA		% T		MULTIPLIER <i>16</i>	TIME DRIVE	
SAMPLE		REMARKS		SPLIT PROGRAM	OF	<i>Chel</i>
ORIGIN				SOLVENT	CELL PATH	DATE <i>12/4/93</i>
<i>2.0 M HCl</i>		<i>pastilla</i>		CONCENTRATION	REFERENCE	<i>ans</i>
<i>Des Genuido Huano</i>				<i>KBr</i>		

0.99

START OF SWEEP

END OF SWEEP

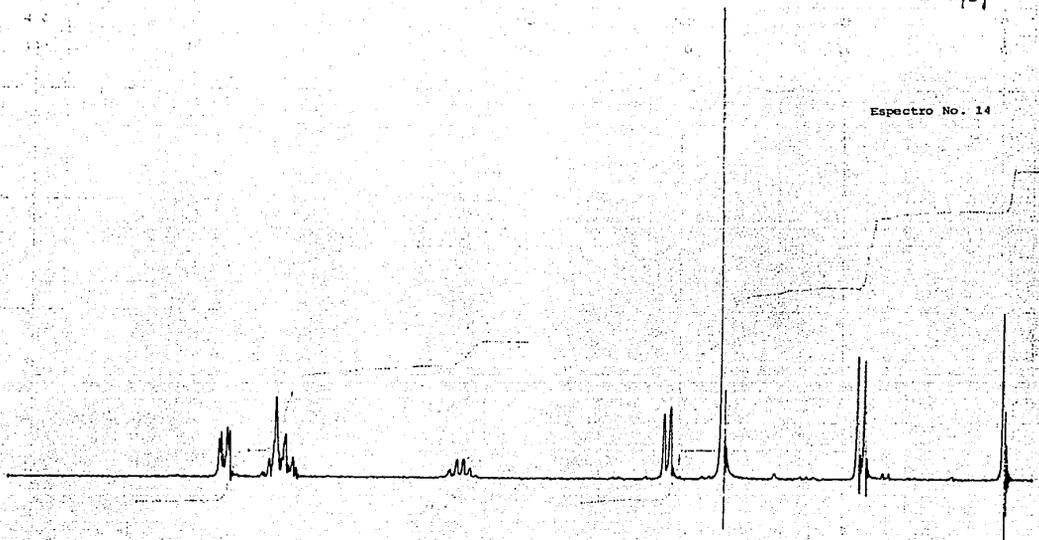
100ppm

400

100

7-1

Espectro No. 14



EM-450 90 MHz NMR SPECTROMETER

ppm (τ) 10 5

100-108

LOCK POWER

PROBAND - 100

DRUM-FREQ - 00000

4.2 x 100

0.05

9.05

5

10

0

4

7ms

A

Fco. Luis G. *Aljandain*

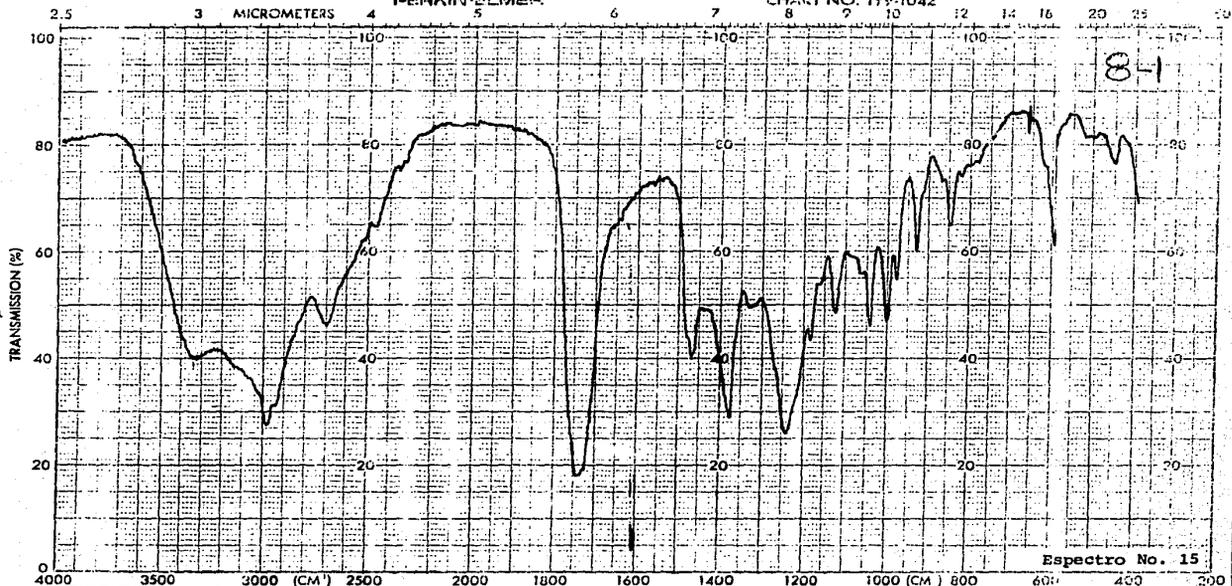
13 - IV 83

cod, 2494

PERKIN-ELMER

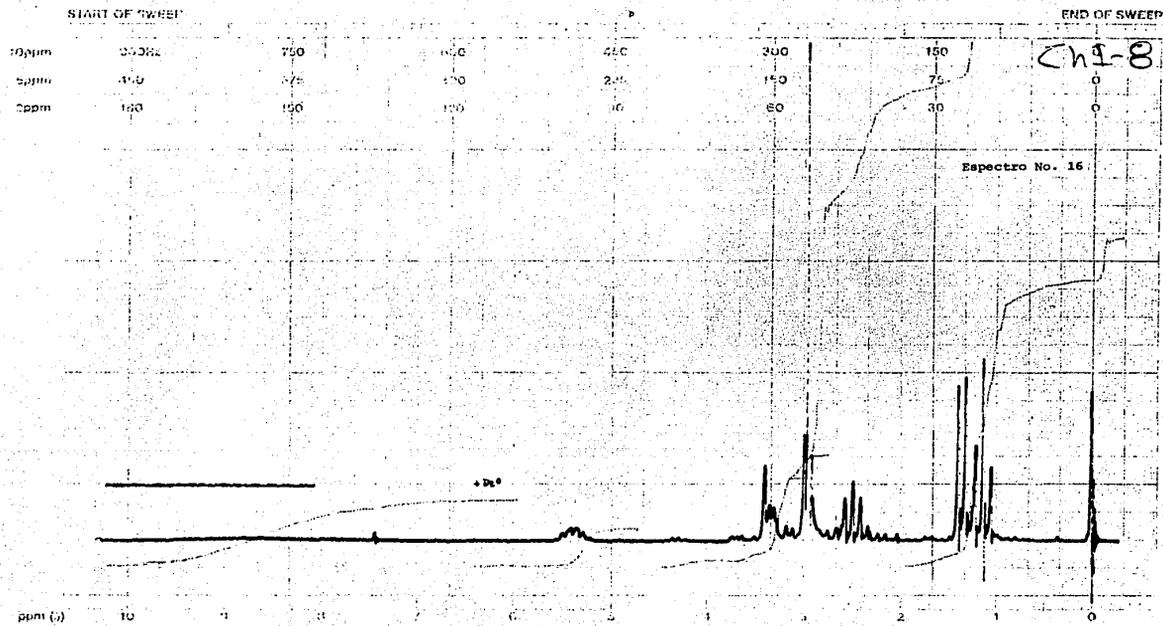
CHART NO. 199-1042

8-1



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME		REP. SCAN	
EXPANSION		EXPANSION		MULTIPLIER		SINGLE BEAM	
SAMPLE		% T		SLIT PROGRAM		OPERATOR	
613		ABS		12		DATE 9-1-56	
ORIGIN <i>San Juan, Puerto Rico</i>		REMARKS <i>100% T</i>		SOLVENT		CELL PATH	
				CONCENTRATION		REFERENCE <i>cell</i>	

CON. 15

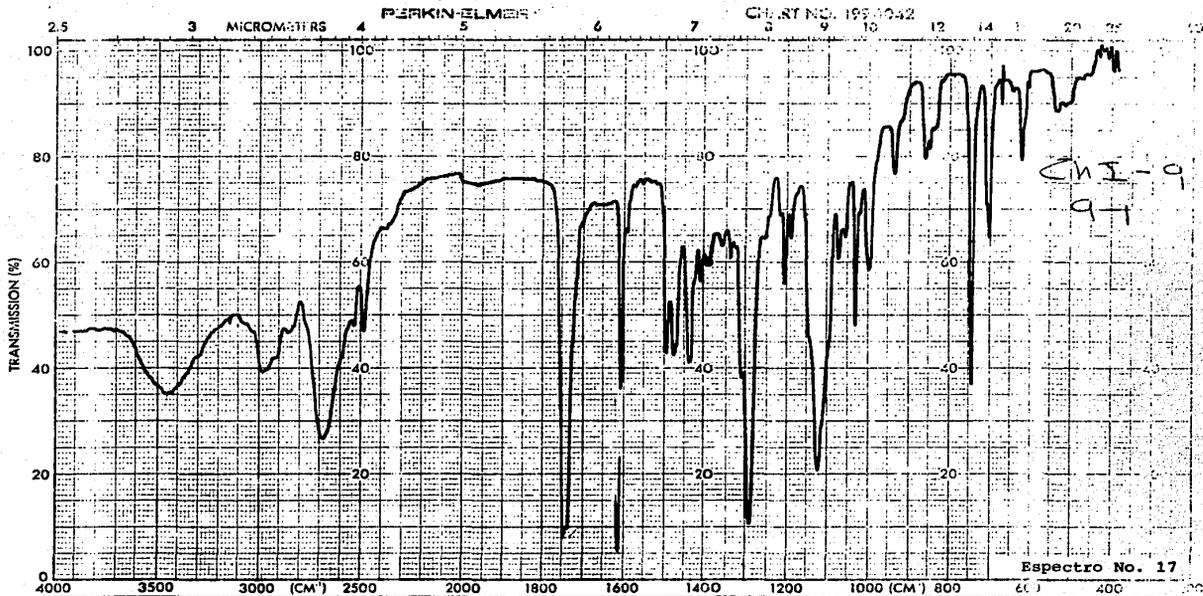


CHI-8

Spectro No. 16

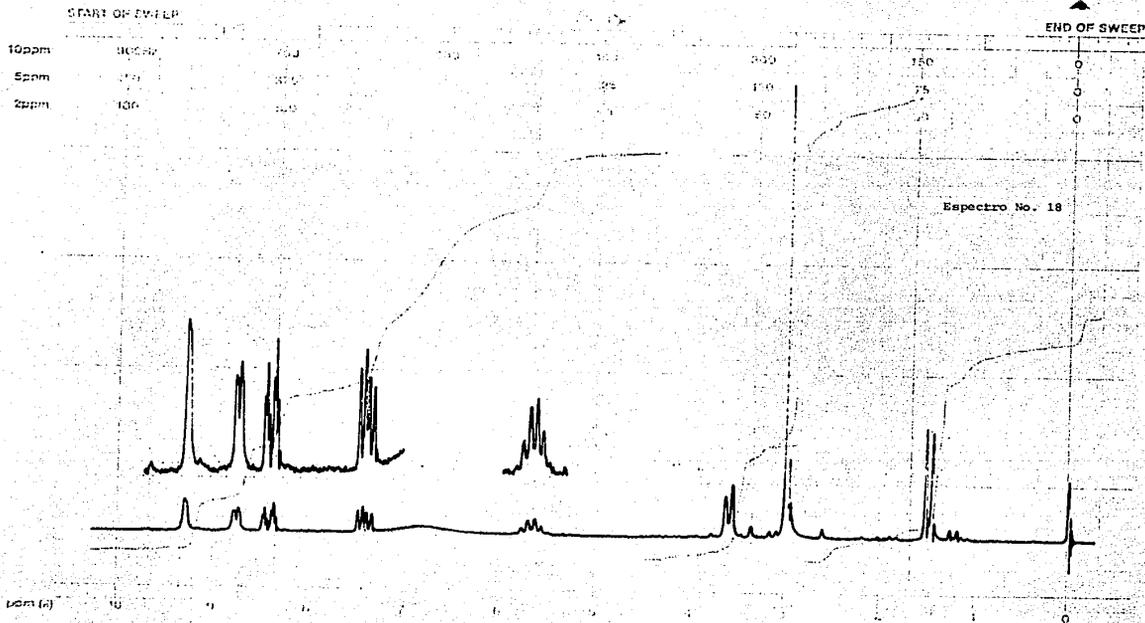
LOCK POS.	ppm	SPECTRUM AMPL. 5 x 100	SWEEP RATE 6	ppm	NOISE SW 4	SAMPLE: Pao Javier G.	OPERATOR: Ojeda
LOCK POWER	dbm	FILTER 0.5	SCANNING WIDTH 10	ppm	ZERO LEP 7MS	CHI-8	DATE: 12-28-83
DECOUPLE POS.	ppm	RF POWER 0.05	END OF SWEEP 0	ppm	SAMPLE TEMP. 0	20 L N ₂ (H ₂ O)	SOLVENT: CDCl ₃
DECOUPLING POWER	dbm						SPECTRUM NO. 0259

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Espetro No. 17

ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN
EXPANSION _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER _____	TIME DRIVE _____
6.1	% T. _____ ABS _____	SPLIT PROGRAM _____	OPERATOR _____
SAMPLE <u>CHI-O</u>	REMARKS _____	SOLVENT _____	CELL PATH _____
ORIGIN _____		CONCENTRATION _____	REFERENCE _____



EM-360 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK FREQ. 100.625 MHz AMPL. 4.000 VOLTS

LOCK POWER 100.000 WATT FIELD 9.400 GAUSS SWEEP WIDTH 10.000

DECOUPLE POS. 0.000 ppm

DECOUPLING POWER 100.000 WATT RF POWER 1.000 WATT

PROB. 5mm 1H

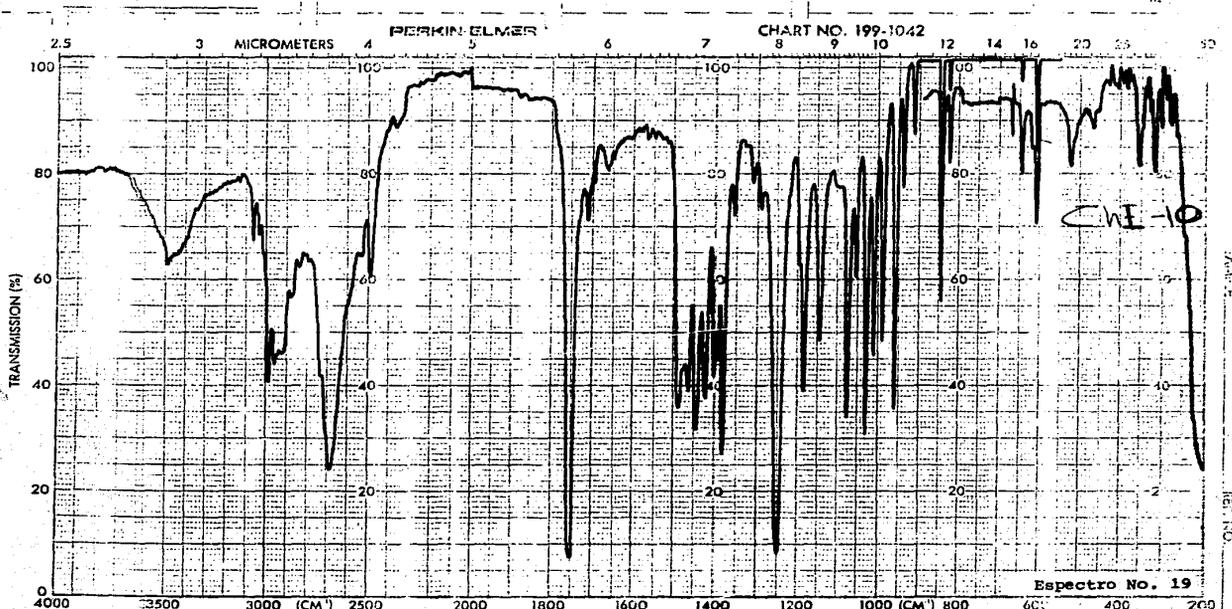
TEMP. 300.0 K

SOLVENT CDCl₃

SAMPLE No. 1000 4 OPERATOR J. J. J.

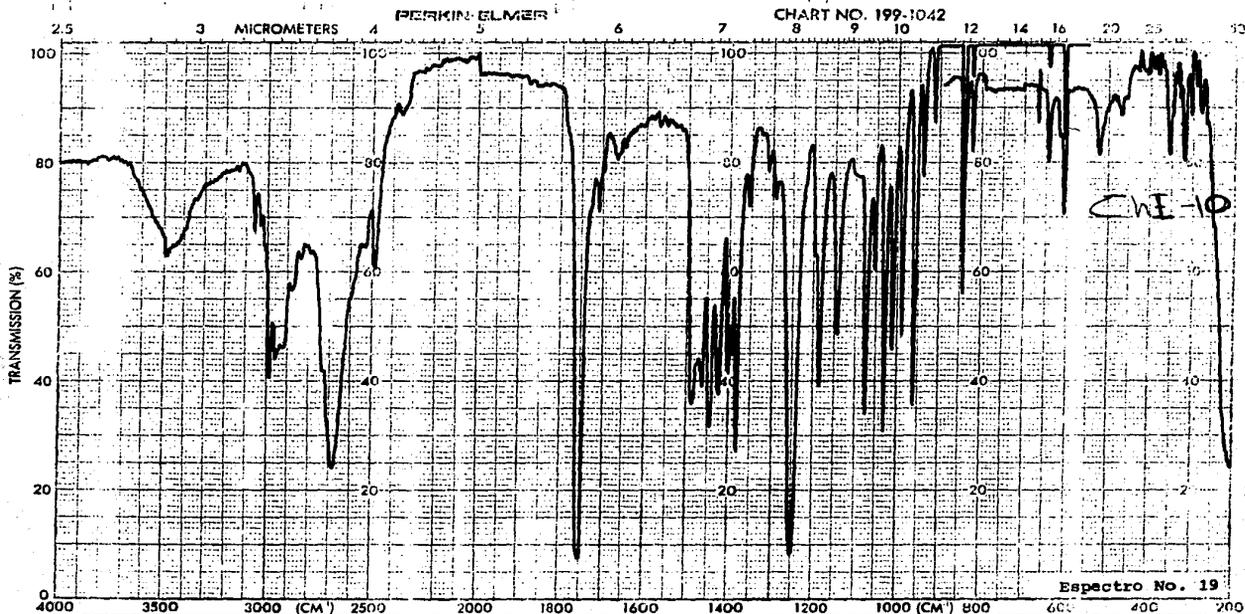
DATE 7-10-63

SPECTRUM NO. 7112



EXPANSION <i>63-60</i>	ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN SINGLE BEAM
SAMPLE <i>SAFAP</i>	EXPANSION	% T.	MULTIPLIER	TIME DRIVE
CONCENTRATION	REMARKS <i>sample</i>	SOLVENT	SUT PROGRAM	OPERATOR
		CONCENTRATION		CELL PATH
				REFERENCE

APR 1950



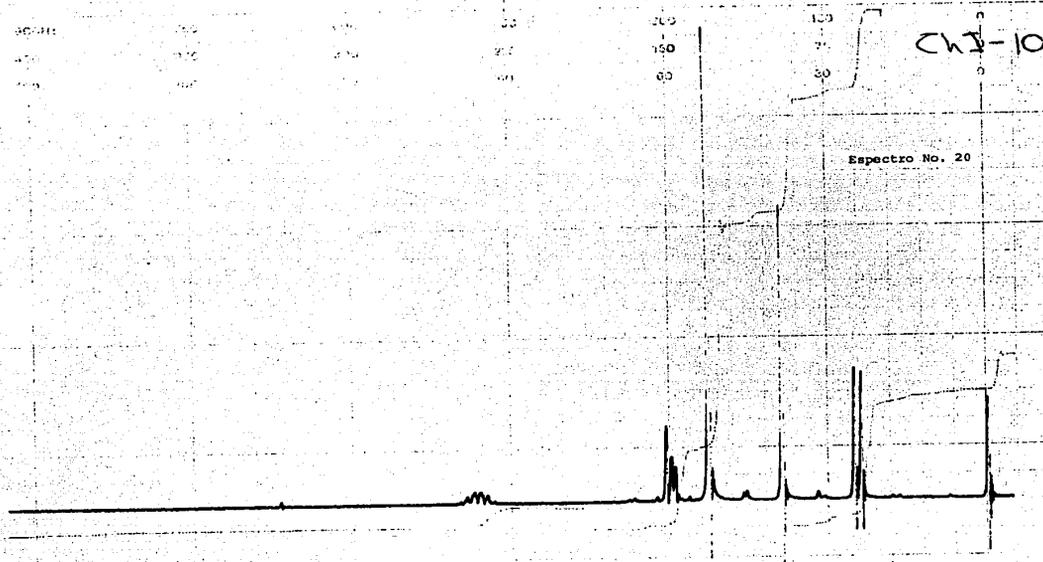
<p>ABSCISSA</p> <p>EXPANSION _____</p> <p>SAMPLE <i>CHI-10</i></p> <p>CELL NO. <i>502</i></p>	<p>ORDINATE</p> <p>EXPANSION _____</p> <p>REMARKS <i>scallo</i></p>	<p>SCAN TIME _____</p> <p>MULTIPLIER _____</p> <p>SLIT PROGRAM _____</p> <p>SOLVENT _____</p> <p>CONCENTRATION _____</p>	<p>REP. SCAN _____</p> <p>TIME DRIVE _____</p> <p>OPERATOR _____</p> <p>CELL PATH _____</p> <p>REFERENCE _____</p>
---	---	--	--

Fig. 10

END OF SWEEP

START OF SWEEP

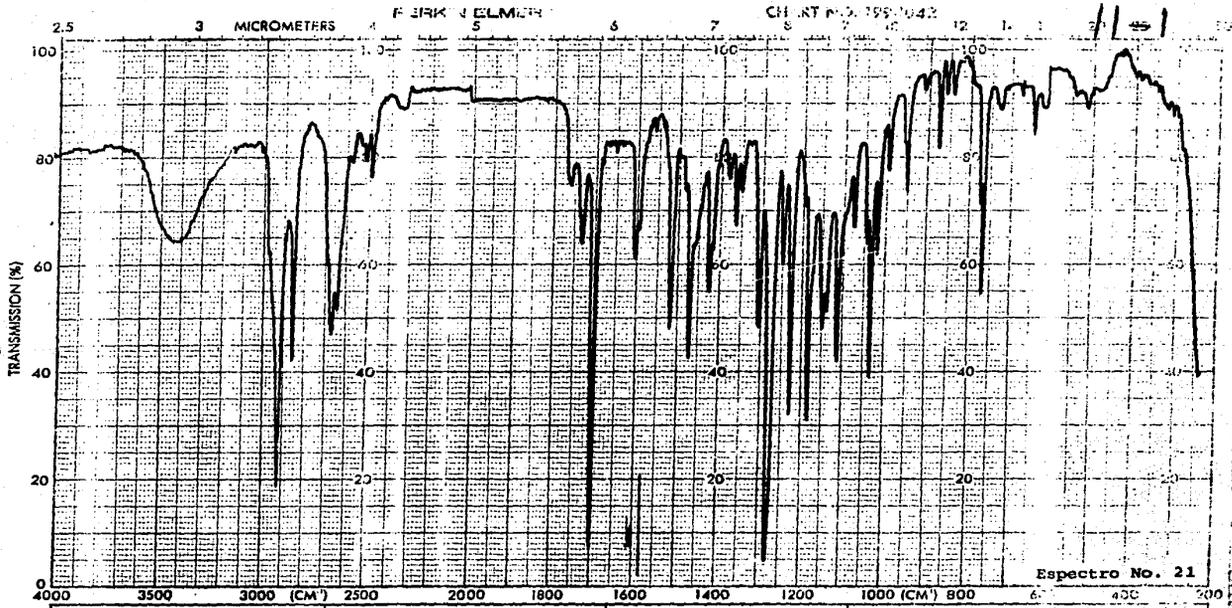
POWER	90 MHz	100	100	100
TEMP	40°C	100	100	100
MODE	100	100	100	100



Spectro No. 20

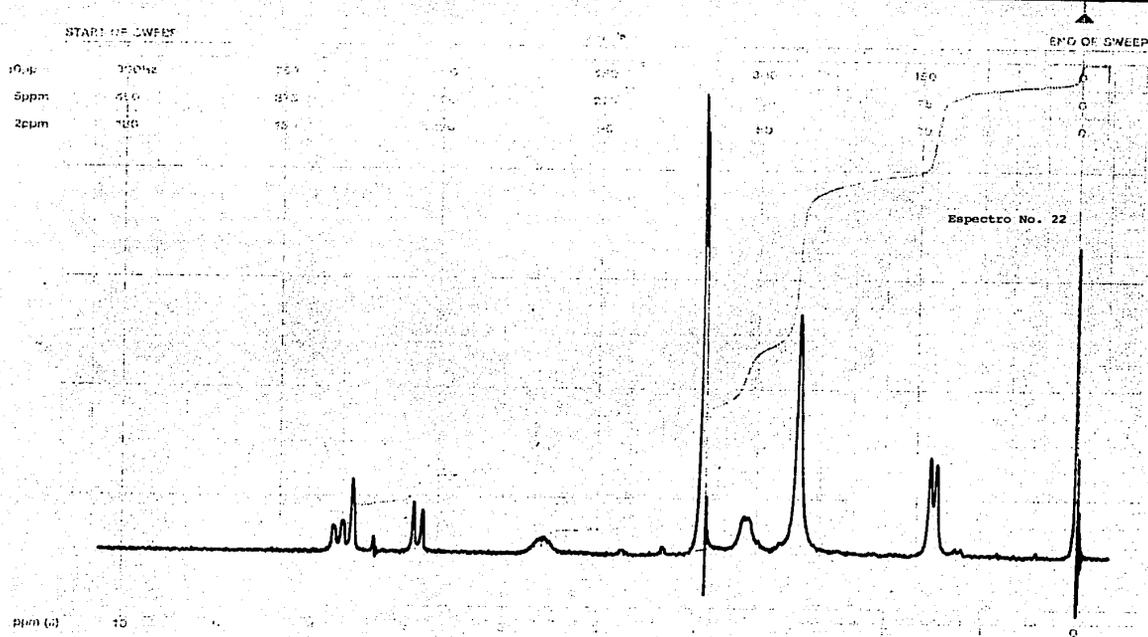
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS.	ppm	3.0 x 100	5	14	NAME: F. J. G.	OPERATOR: Ojandian
LOCK POWER	mW	0.05	10	TMS	CH2-10	DATE: 12-24-53
DECOUPLE POS.	ppm	0.05	0	0	CH ₂ -10	SPECTRUM NO. 7261
DECOUPLING POWER	mW	0.05	0	0	SOLVENT: CCl ₄	



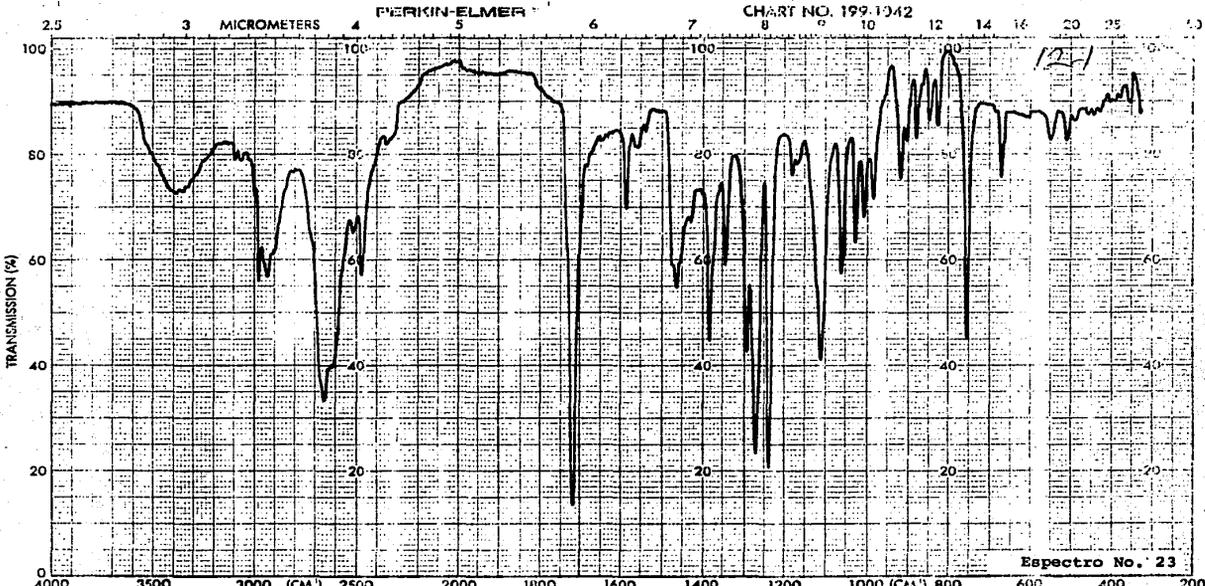
Espectro No. 21

EXPANSION	ORDINATE	SCAN TIME 15	REP. SCAN
4x	ABS	MULTIPLIER 1	SING. BEAM
SAMPLE 2543	REMARK plastic	SLIT PROGRAM V	TIME DRIVE 12
ORIGIN Perkin Elmer	SOLVENT Et ₂ O	CONCENTRATION	OPERATOR H. M. ...
			CELL PATH 16x100
			REFERENCE 478



EW-350 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK PNT	ppm	10.4000	SWEEP TIME	5	PPM	14	SAMPLE	Feo. Sauer 6	SUBSTRATE	Allylation	
LOCK PNT	ppm	0.05	SWEEP RATE	10	PPM	TMS				DATE	16- Nov- 83
DECOUPLE POWER	ppm	0.05	END OF SWEEP	0	LINE	A	BRACKET	cd Cl ₂	SPECTRUM NO.	9223	



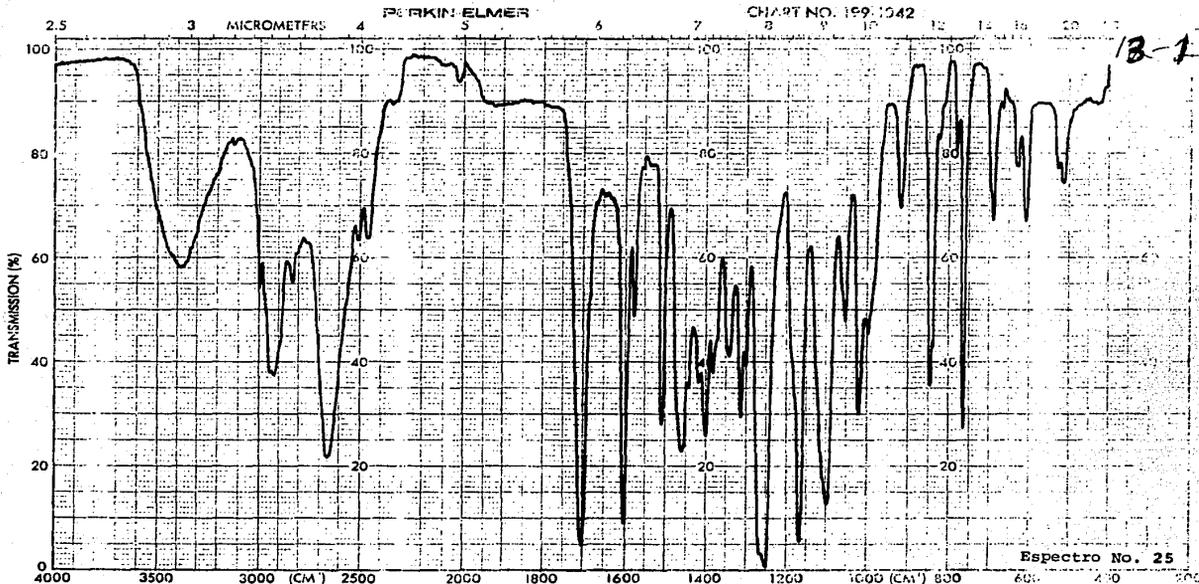
Espectro No. 23

ABSCISSA <u>6</u>		ORDINATE		SCAN TIME <u>1.5</u>	REP. SCAN	SINGLE BEAM
EXPANSION	EXPANSION	% T	ABS.	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE	OPERATOR <u>Mariscal Chel.</u> DATE <u>28.XI.63</u>
SAMPLE <u>Ch I-12a</u>	REMARKS <u>pastilla</u>	SOLVENT <u>KBr</u>		CELL PATH		REFERENCE <u>016</u>
ORIGIN <u>100. Waver Bands</u>		CONCENTRATION				

SAMPLE

REF. NO.

DATE



Espectro No. 25

EXPANSION	ABSCISSA 	ORDINATE % T	SCAN TIME MULTIPLIER	REP. SCAN MILE DRIVE	SINGLE BEAM
NAME 13	REMARKS pastilla	APR	SPLIT PROGRAM	OPERATOR Marcelo Chila	DATE 25-XI-80
USE	SOLVENT L. G.	CONCENTRATION	CELL PATH	REFERENCE	

SAMPLE

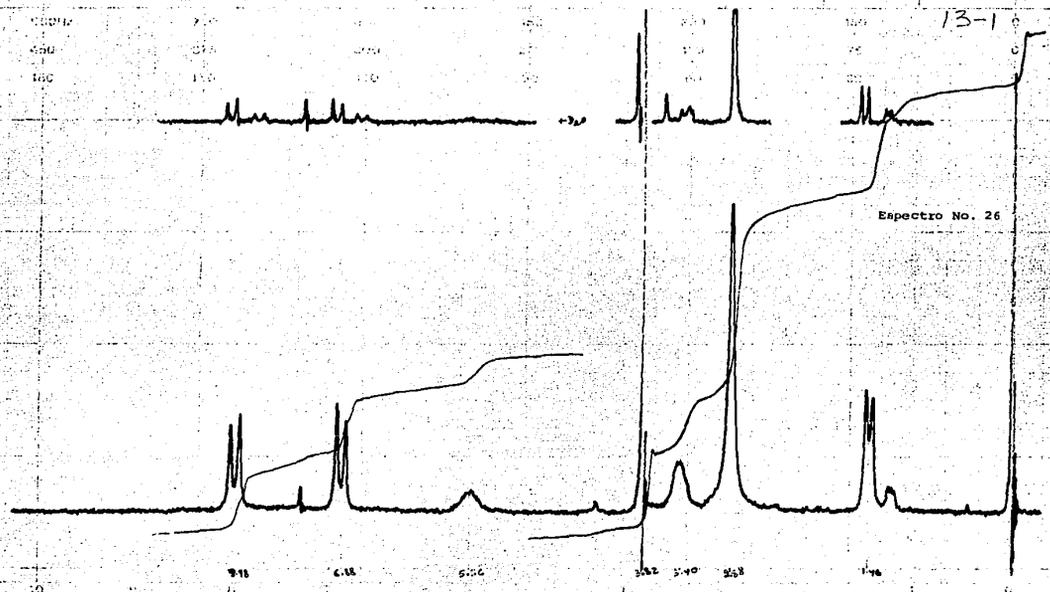
SER. NO.

DATE

START OF SWEEP

END OF SWEEP

10ppm
Exp. 1
400
100



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS.

ppm RELATIVE SWEEP $\theta \times 1000$ SWEEP RATE

5

LOCK POWER

ppm RELATIVE SWEEP 0.05 sec SWEEP WIDTH

10

LOCK POS.

ppm RELATIVE SWEEP 0.05 sec END OF SWEEP

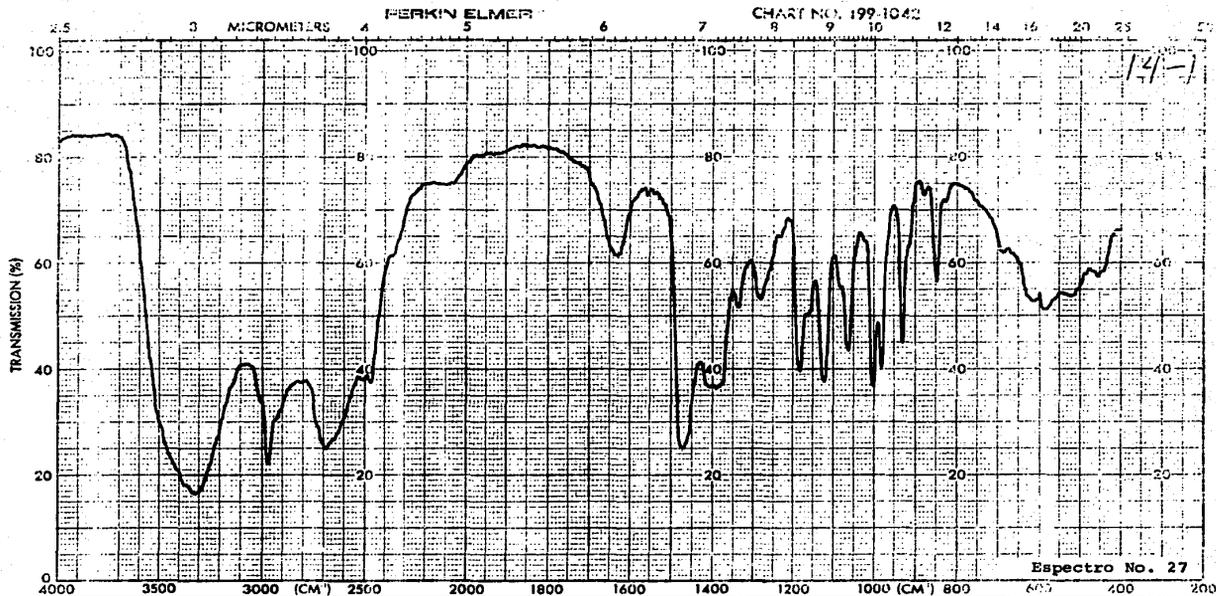
0

DECOUPLING POWER

SAMPLE *Tyrosine* CHEMIST *Alexander*
Ch-3-78

0.1 M NaOH 5-DL 83

DATE *12/4/78*
SPECTRO No. *8329*

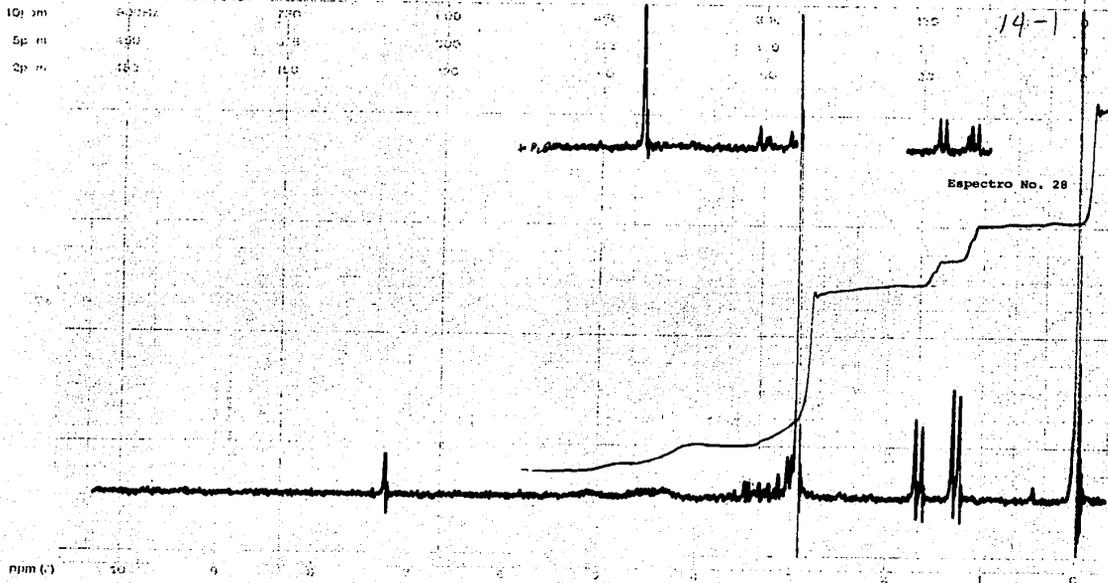


EXPANSION	ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME 13
	<i>2.5</i>	% T	MULTIPLIER 1
SAMPLE <i>OKL-14</i>	REMARKS <i>p. 215/14</i>	ABS	SILT PROGRAM N
ORIGIN <i>Top Laurel Grande</i>			REP. SCAN SINGLE BEAM
			TIME DRIVE 12
			OPERATOR <i>Blasquez</i>
			DATE <i>25-X-63</i>
			CELL PATH
			REFERENCE <i>all</i>

REF. NO. 2081

START OF SWEEP

END OF SWEEP



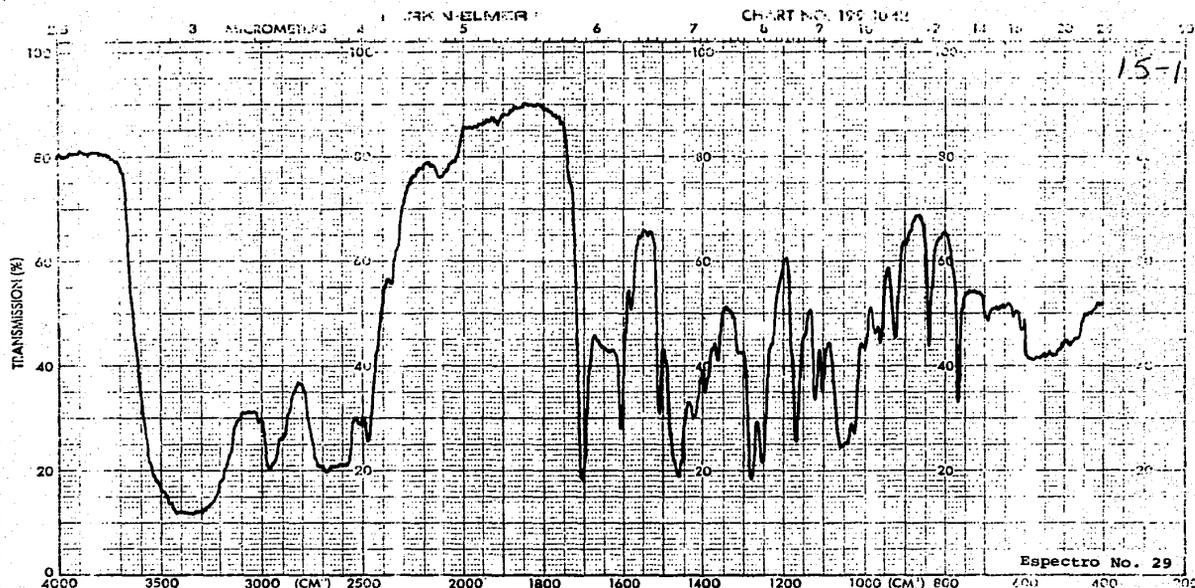
LOCK PWS. 100% FREQ. 100.625 MHz 100.625 MHz SWEEP TIME 5 SEC. IN LOCK 100%
 LOCK POWER. 100% FILTER 0.05 SEC. RES. 100.625 MHz 100.625 MHz
 DECOUPLE PWS. 100% DECOUPLE POWER 0.05 SEC. END OF SWEEP 0 SEC. SAMPLE TEMP. 25°C
 DECOUPLING POWER 100% DECOUPLING POWER 0.05 SEC. END OF SWEEP 0 SEC. SAMPLE TEMP. 25°C

SAMPLE: Fructose
 CH₂D₂ OPERATOR: *Ally*

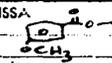
DATE: 9-12-80

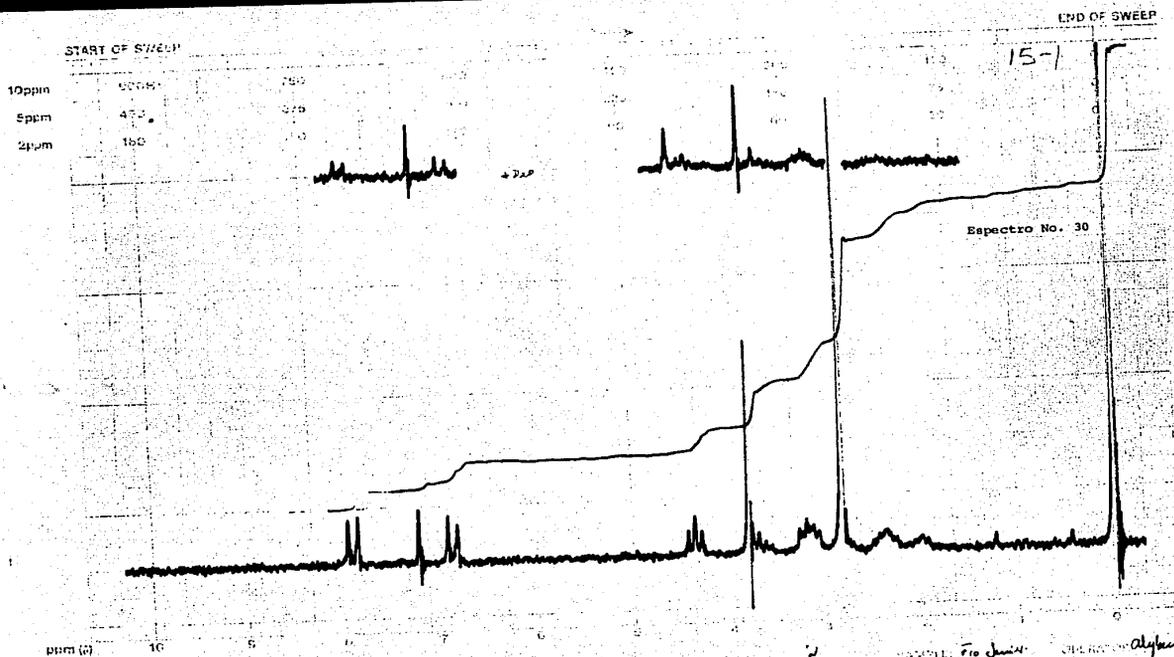
SOLVENT: CD₂Cl₂ SPECTRUM NO. 3320

EM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME	REP. SCAN
EXPANSION	VC. 100	EXPANSION	% T.	MULTIPLIER	TIME DRIVE
SAMPLE <i>Ph. I-12</i>	REMARK <i>petrolato</i>	ABS	GLI PROGRAM	OPERATOR <i>M. B. S. C. A.</i>	DATE <i>25-VI-53</i>
OP. <i>F. G. G. G.</i>	SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REFERENCE	<i>dire</i>





E61-350 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS.	0.00	DRIFT	0.00	RE-POWER	3.2	1000	SWEEP TIME	5	0.00	NOISE	0.0	SAMPLE	Pro Jan 15	SPECTRO	Alkylation
LOCK POWER	0.00	FILTER	0.05	SEC	SWEEP WIDTH	10	0.00	TEMP	7	0.00	TEMP	7	DATE	5-26-83	
DECOUPLE POS.	0.00	RE-POWER	4.00	0.00	END OF SWEEP	0	0.00	SAMPLE TEMP	0	0.00	SOLVENT	CDCl ₃	SPECTRO	NO. 350	