

300627

36  
2ej



**UNIVERSIDAD LA SALLE**

**ESCUELA DE QUIMICA**  
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

**SINTESIS DE COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANALGESICA  
UTILIZANDO EL 2-5 DICARBETOXI, 1-4 DIHIDROXI, 1-4  
CICLOHEXADIENO COMO SINTOM COMUN.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

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

**ANA PAULA URBINA DE LA VEGA**

**DIRECTOR DE TESIS : M. en C. GABRIEL E. CUEVAS GONZALEZ BRAVO**

**MEXICO D.F.**

**1991**



## **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.

## INDICE

### ABREVIATURAS

INTRODUCCION ..... 1 .

ANTECEDENTES ..... 2 .

RESULTADOS Y DISCUSION ..... 7 .

CONCLUSIONES ..... 29 .

PARTE EXPERIMENTAL ..... 31 .

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS ..... 39 .

### ESPECTROS

## ABREVIATURAS

### A) Abreviaturas Generales.

E <sup>+</sup>	electrófilo.
eq.	equivalentes.
Et.	etilo.
Fig.	figura.
g.	gramos.
N.	normal.
Me.	metilo.
hr.	horas.

### B) Abreviaturas relacionadas con técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cloruro de metileno deuterado.
EM	espectrometría de masas.
	m/z : relación masa / carga.
	M <sup>+</sup> : ion molecular.
I R	espectroscopía en la zona de infrarojo.
RMN	resonancia magnética nuclear.
	δ : desplazamiento químico.
	Hz : Hertz.
	J : constante de acoplamiento.
	ppm : partes por millón.

La multiplicidad de las señales se indican con:

s	: singulete.
d	: doblete.
t	: triplete.
q	: cuarteto.
dd	: doble de dobletes.
dt	: doble de tripletes.
m	: multiplete.

## CAPITULO 1

### INTRODUCCION

Actualmente

Actualmente la industria farmacéutica se desarrolla en proporción al crecimiento de los países industrializados. Así mismo, la síntesis de fármacos, ya sea de productos sintéticos o semisintéticos, adquiere mayor auge debido a los diversos problemas que se presentan con productos naturales. Cada vez, se busca obtener fármacos de mejor calidad y menor costo que superen a los ya existentes, mejorándolos en su actividad, su especificidad y disminuyendo sus efectos nocivos o colaterales.

Dentro de los fármacos, los analgésicos juegan un papel importante, no sólo debido a su amplio espectro y a su rápida acción, ya que la lucha contra el dolor constituye una de las primeras motivaciones para el desarrollo de la investigación científica. La aspirina es el analgésico más conocido y utilizado, y sirve como marco de referencia para comparar la potencia de otros analgésicos

El presente trabajo pretende obtener un sintón versátil para la síntesis de compuestos con actividad analgésica, similar a la aspirina. Dicho sintón debe respetar la estructura de los salicilatos, en donde el grupo carboxilo se encuentre en posición orto al hidroxilo, ya que se ha demostrado que dicha estructura es la responsable de los efectos de los analgésicos de los salicilatos, pero teniendo la innovación de ser una molécula simétrica a la cual se incorporan diferentes sustituyentes, los cuales presentan un incremento del potencial analgésico y la disminución de la polaridad que les proporciona el hidroxilo.

## CAPITULO 2

### ANTECEDENTES

El alivio del dolor mediante el uso de fármacos es uno de los problema más antiguos y ampliamente estudiados por la medicina. El dolor generalmente es la primera manifestación de daño de los tejidos y el inicio o resultado de una enfermedad. El dolor se consideró como un estado de sensación hasta el siglo XIX; cuando se demostró que ciertas estructuras del cerebro y del sistema nervioso eran capaces de aliviar sensaciones específicas del dolor .<sup>1</sup>

La analgesia es el estado de disminución de la conciencia del dolor, con el aumento de su umbral, esta puede conseguirse mediante el uso de drogas conocidas con el nombre de analgésicos.<sup>1</sup>

Gracias al estudio que se ha hecho en animales de laboratorio mediante el uso de agentes químicos que poseen un efecto sedante, se ha podido seleccionar una gran variedad de compuestos con acción analgésica en el hombre.<sup>2</sup>

Se cree que la analgesia puede tener acción sobre tres sitios del sistema nervioso central; las cuales son :

- a) Receptores periféricos del dolor .
- b) Conductores sensoriales y su sinápsis.
- c) Los centros involucrados en la percepción del dolor

Los receptores periféricos del dolor son resistentes a la acción local de las drogas; los conductos sensoriales; tanto fibrosos como nerviosos, son resistentes a los efectos de agentes químicos, pero los anestésicos en general interfieren en la transmisión del impulso al actuar en la sinápsis<sup>3</sup>. Sin embargo, se cree que la analgesia se produce por la acción depresora central en el tálamo óptico<sup>4,5</sup>

Por otro lado, se sabe que la tolerancia a los analgésicos depende de la dosificación, frecuencia y duración del tratamiento. Se ha comprobado que en diferentes especies animales se han presentado ciertas diferencias a la tolerancia

## Antecedentes

metabolismo de las drogas, sin embargo, estas diferencias son muy pequeñas y no se presenta proporcionalidad con la magnitud del desarrollo a la tolerancia .6,7,8

Acerca del metabolismo de los analgésicos, existen diferencias según las especies, especialmente entre el hombre y los mamíferos pequeños y las variaciones relacionadas con el sexo. Sin embargo, estas diferencias son, en general, de naturaleza cuantitativa y no son tan marcadas como para invalidar una predicción cualitativa acerca del comportamiento de un analgésico al pasar de un animal a un hombre. La distribución variada de los analgésicos no parece estar asociada con el desarrollo a la tolerancia ó a la adicción de un analgésico .9

La importancia industrial de los analgésicos radica en que éstos, son utilizados en una gran diversidad de condiciones. De hecho es difícil que un analgésico no pueda ser de utilidad en cualquier malestar.

En general los analgésicos se utilizan para lo siguiente:

- a) Aliviar el dolor y malestar en general.
- b) Como somníferos, especialmente si el insomnio es provocado a consecuencia del dolor.
- c) Para calmar cólicos, si no elimina el dolor, relaja el espasmo que pudiera provocarlo.
- d) Para disminuir o calmar la tos.
- e) Para aminorar ataques de asma al disminuir los espasmos de los músculos bronquiales.
- f) Para disminuir estados de nerviosismo, excitación, alteraciones y convulsiones.

La actividad de los analgésicos depende de sus propiedades físicas, químicas, volumen y estereoquímica de los grupos dentro de las moléculas; lo que ocasiona cierto grado de especificidad con respecto al lugar de acción.<sup>10</sup>

Como resultado de las investigaciones sobre sustancias químicas, se ha demostrado que los analgésicos pueden ser modificados de tal manera que se reduzca una posible dependencia física o tolerancia, sin embargo, estos descubrimientos deben ser demostrados.

El éxito de la investigación de un agente analgésico ideal, dependerá, en parte de la elucidación del mecanismo de la acción analgésica, así como de la adicción y tolerancia al mismo .<sup>11</sup>

### ASPIRINA

La aspirina (ácido acetilsalicílico) , es el analgésico antipirético y antiinflamatorio más ampliamente empleado. Es el prototipo de los salicilatos y otros fármacos con efectos semejantes y también el estandar de referencia para comparar su actividad, así como para valorar estos agentes.

El ácido salicílico ( ácido ortohidroxibenzóico) es tan irritante que sólo puede usarse externamente y por ello, se han sintetizado varios derivados del ácido para su uso en general. Estos forman dos grupos, los ésteres del ácido salicílico, que se obtienen por sustitución en el grupo carboxilo , y ésteres salicílicos de ácidos orgánicos , en donde el grupo carboxilo del ácido se conserva y la sustitución se hace en el grupo hidroxilo fenólico. La aspirina es un éster acético del ácido salicílico.

Los salicilatos presentan sus efectos típicos por su contenido de ácido salicílico, aunque algunos de los efectos de la aspirina dependen de su capacidad para acetilar las proteínas.<sup>12</sup> Las sustituciones que se hagan en el grupo carboxilo o en el grupo hidroxilo sirven solo para modificar su potencia o toxicidad. La posición orto del hidroxilo es un carácter importante para la acción del salicilato.

Sus propiedades farmacológicas son:

a) Analgesia.

Los salicilatos alivian el dolor por efectos periféricos y sobre el sistema nervioso central. Por efecto periférico, los salicilatos inhiben la síntesis de las prostaglandinas que ocurren en los tejidos inflamados, impiden la sensibilización de los receptores del dolor a estímulos mecánicos o a sustancias químicas.

En el sistema nervioso central actúan en el sitio hipotalámico de la acción analgésica al igual que la antipirética.

b) Antipiresis.

## Antecedentes

Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal; el efecto antipirético suele ser rápido y eficaz en pacientes febriles, pero rara vez es demostrable cuando la temperatura es normal.

c) Respiración.

Los salicilatos estimulan la respiración de modo directo e indirecto, ya que en dosis terapéuticas, los salicilatos incrementan el consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono, y así, la presión del bióxido de carbono del plasma no se altera.

d) Equilibrio Acido-Base y Patrón Electrolítico.

Los salicilatos producen alteraciones definidas en el equilibrio ácido-base y en el patrón electrolítico pudiendo producir alcalosis o bien acidosis respiratoria.

e) Aparato Cardiovascular.

En grandes dosis dilatan los vasos periféricos por acción directa sobre las fibras musculares lisas.

f) Efectos Gastrointestinales.

Puede producir malestar epigástrico, náuseas y vómitos. Puede causar úlceras gástricas y hemorrágicas.

g) Efectos Hematológicos.

Por lo regular no modifican el número de leucocitos, ni eritrocitos, sin embargo no se ha dilucidado el mecanismo de disminución por salicilatos de la leucocitosis y el aumento de la velocidad de sedimentación de eritrocitos en la fiebre reumática aguda.

h) Efectos Metabólicos.

Interviene en la fosforilación oxidativa, en el metabolismo de carbohidratos, nitrógeno y grasa.

i) Efectos Endócrinos.

La absorción de los salicilatos es muy rápida en el estómago y en la parte superior del intestino delgado. A menos de treinta minutos de ingerirse, una dosis terapéutica, existe una buena concentración en sangre y alcanza su máxima concentración a dos horas de su ingestión, después disminuye gradualmente. La

velocidad de absorción puede ser regida por varios factores, como desintegración, disolución y el pH en la superficie de la mucosa.

La distribución de la aspirina en el organismo es rápida en todos los tejidos y principalmente en los líquidos extracelulares, principalmente por procesos pasivos que dependen del pH. La biotransformación ocurre en muchos tejidos, particularmente en el sistema microsómico y en la mitocondria del hígado.

Los tres principales productos metabólicos de los salicilatos son:

- a) Ácidos salicílicos
- b) Glucuronidos fenólicos
- c) Ácids glucuronidos.

La excreción se lleva a cabo principalmente en el riñón y en cantidades ínfimas por la saliva y otras vías.

## CAPITULO 3

## RESULTADOS Y DISCUSION

La preparación de los compuestos de interés, análogos de la aspirina pueden originarse de un intermediario común, obtenible mediante una reacción de condensación entre dos moléculas de succinato de dietilo.

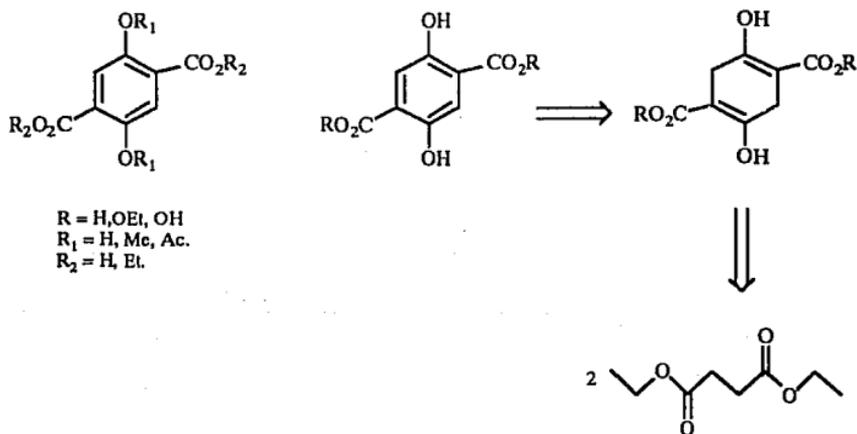


Fig. 1

Como se muestra en el esquema retrosintético anterior el producto de condensación directa es un producto que muestra ya una analogía importante con el ácido acetil salicílico, pues se tiene el enol conjugado con el grupo carbonilo.

El 2,5- dicarboetoxi- 1,4- dihidroxi- 1,4- ciclohexadieno así obtenido es muy versátil y puede ser transformado en varios productos de interés.<sup>13</sup>

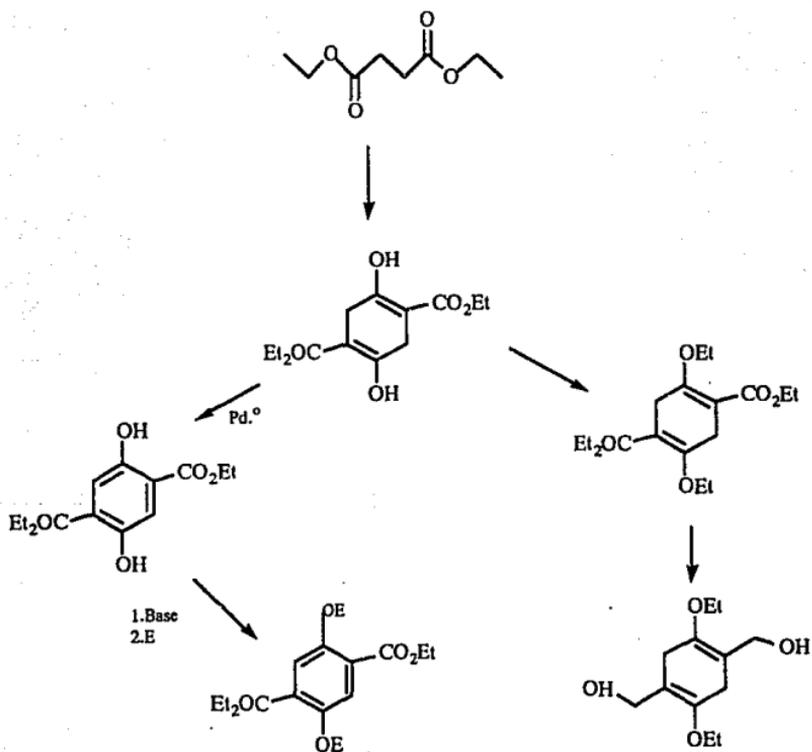


Fig. 2

Fig. 3.

Al tratar el succinato de dietilo con etóxido de sodio en etanol se obtiene el producto de condensación a través del siguiente mecanismo: 14

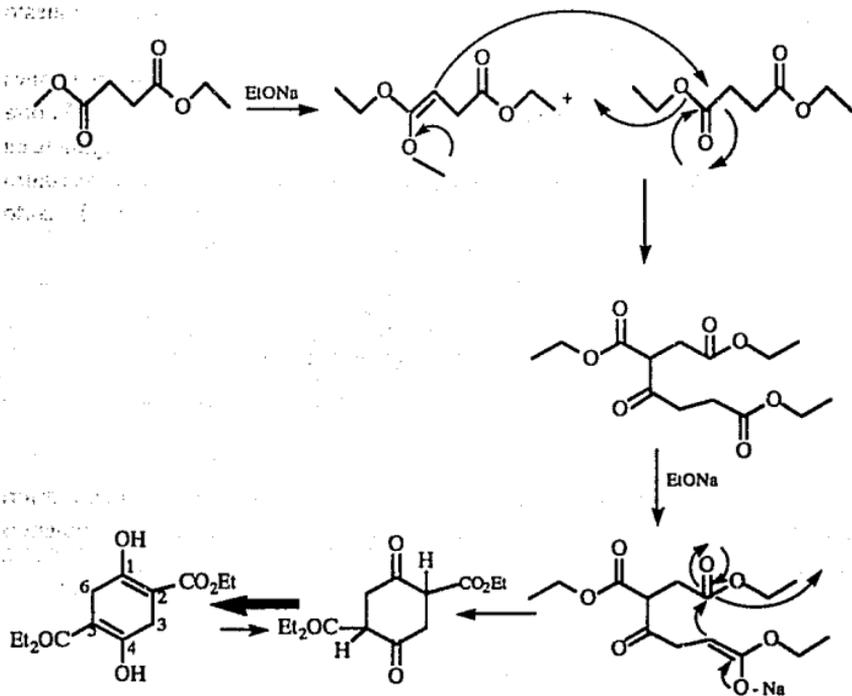


Fig. 3

El espectro de  $^1\text{HMRN}$  de este compuesto muestra una señal simple en 11.5 ppm que intercambia lentamente con agua deuterada, lo que es indicativo de un protón quelatado. Por otro lado en 3.15 ppm aparece una señal simple asignable a los protones de la posiciones 3 y 6 mientras que los grupos etilos generan un cuarteto en 4.20 ppm y un triplete en 1.3 ppm con una  $J = 10 \text{ Hz}$ . Aunque esta molécula puede participar de un equilibrio ceto-enólico no se observó el compuesto cetónico correspondiente.

Se sabe que los 1,4- ciclohexadienos pueden tener dos conformaciones posibles, la de bote o la planar, y que la preferencia de una respecto a la otra dependen fuertemente del tipo de sustitución presente en el dieno. El singulete en 3.15 ppm estaría de acuerdo con la estructura planar en el sentido de que los cuatro protones involucrados tendrían un ambiente magnético similar y por lo tanto mostrarían propiedades idénticas en el espectro de resonancia..

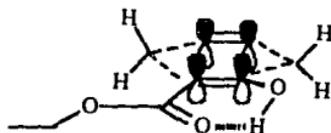


Fig. 4

Sin embargo la conformación de "bote" no podría ser eliminada, a priori pues la rápida interconversión de ambos botes generaría protones con ambientes químicos similares; y se estaría observando una señal promedio, cuyo desplazamiento químico correspondería con  $\delta_{\text{ob}} = X_{\text{A}}\delta_{\text{ax}} + X_{\text{A}}\delta_{\text{ec}}^{15}$



Fig. 5

## Resultados y discusión

En base a los modelos moleculares Dreiding y al programa de mecánica molecular de Allinger, no se encontró un argumento sólido respecto a que la formación del puente de hidrógeno intramolecular evitara la inversión en el anillo. Se estudió por resonancia magnética nuclear de temperatura variable, empleando el cloruro de metileno deuterado como disolvente; obteniéndose los espectros a 90 MHz y a 300 MHz.

El desplazamiento químico puede verse afectado por la temperatura, como lo es en este caso, ( tabla 1 )

TABLA 1

EFEECTO DE LA TEMPERATURA SOBRE EL DESPLAZAMIENTO QUIMICO EN EL 1,4 - DIHIDROXI, 1,4 - CICLOHEXADIENO.

1) 90 MHz.

T (°K)	$\delta$ (O-H)	$\delta$ (CH <sub>2</sub> -O)	$\delta$ (CH <sub>2</sub> -(C) <sub>2</sub> )	$\delta$ CH <sub>3</sub>
298	11.15	4.25	3.20	1.35
253	11.30	4.28	3.25	1.35
213	11.35	4.20	3.15	1.30
183	11.33	4.15	3.18	1.27

Los espectros a 298 y 253 °K no muestran un cambio importante, pero en los espectros de 213 °K se observa una disminución en la intensidad de las señales y la pérdida de los acoplamientos en el metilo etílico (Fig. 7). Resulta interesante observar que en el protón quelatado en 11.35 ppm aparecen dos señales y que podrían explicarse al considerar el siguiente equilibrio:

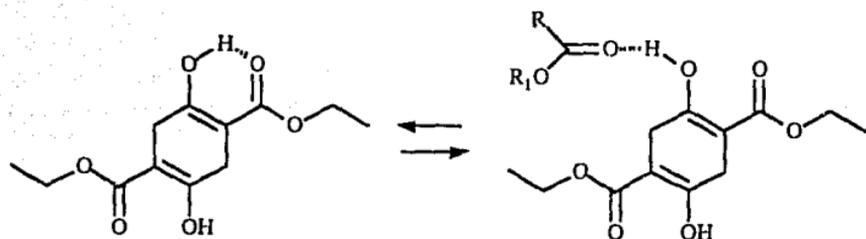


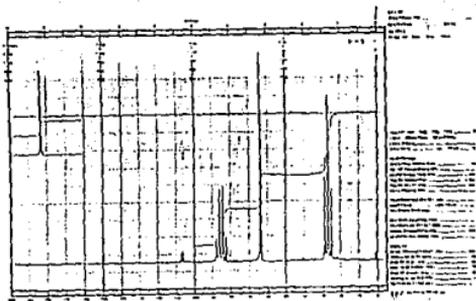
Fig. 6

Y que a baja temperatura se favorecen procesos de agregación molecular.

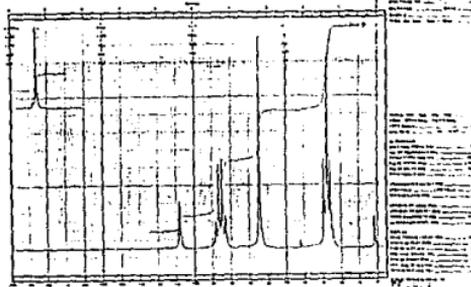
TABLA 2

2) 300 MHz.

T (°K)	$\delta$ (O-H)	$\delta$ (CH <sub>2</sub> -O)	$\delta$ (CH <sub>2</sub> )	$\delta$ CH <sub>3</sub>
293	12.20	4.20	3.15	1.30
253	12.25	4.20	3.17	1.30
220	12.25	4.20	3.17	1.30
203	12.25	4.17	3.17	1.25
193	12.30	4.17	3.17	1.25
183	12.30	4.18	3.15	1.25



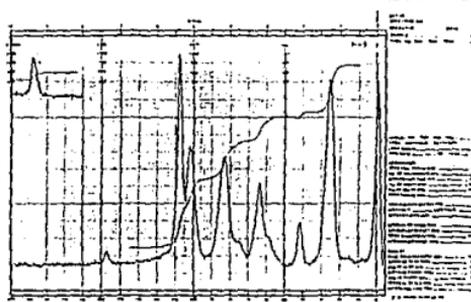
T = 298°K



T = 253°K

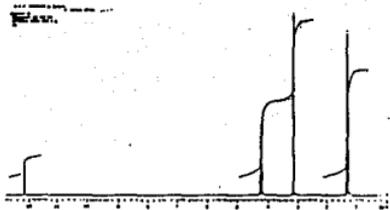


T = 213°K

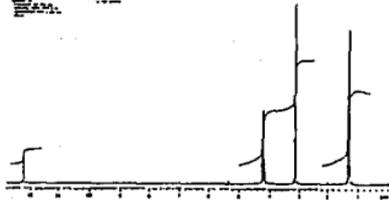


T = 183°K

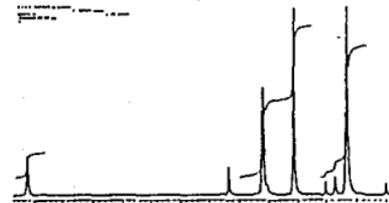
Fig. 7



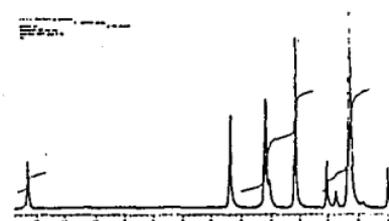
T = 293 °K



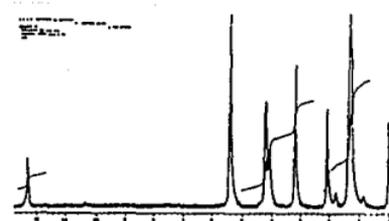
T = 253 °K



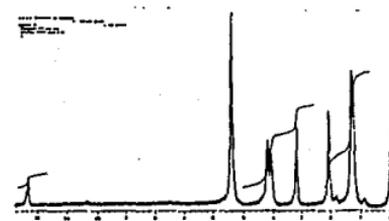
T = 220 °K



T = 203 °K



T = 193 °K



T = 183 °K

Fig. 8

## Resultados y discusión

A frecuencias altas es de esperar que la temperatura de coalescencia disminuya, situación que no es observada en el sistema en estudio. El ensanchamiento de las señales se puede originar a fenómenos de agregación y precipitación de la muestra más que al fenómeno conformacional, por lo que se puede concluir que la conformación preferida de este sistema es planar. (Fig. 8

El espectro de masa de este compuesto muestra un pico base con un  $m/z = 142.1$ , siendo el ión molecular abundante ( $m/z = 256$ , 98.9 %). Esta molécula muestra tres rutas importantes de fragmentación, una que consiste en la pérdida consecutiva de fragmentos, otra que incluye la fragmentación del anillo y una más que inicia con la aromatización del anillo seguida de la pérdida de los sustituyentes.

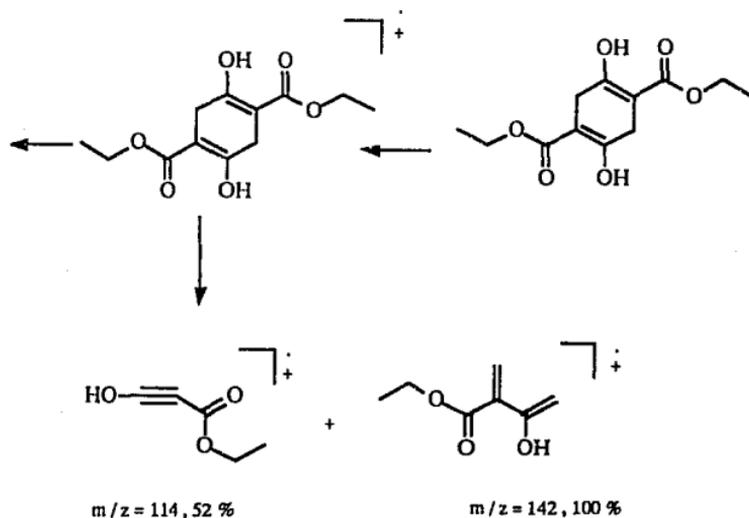


Fig. 9

Desde el punto de vista farmacológico es interesante este derivado, como lo son los otros tres, el derivado acetilado, preparado mediante la adición de cloruro de aceto, el derivado etoxilado y finalmente el derivado del alcohol alílico.

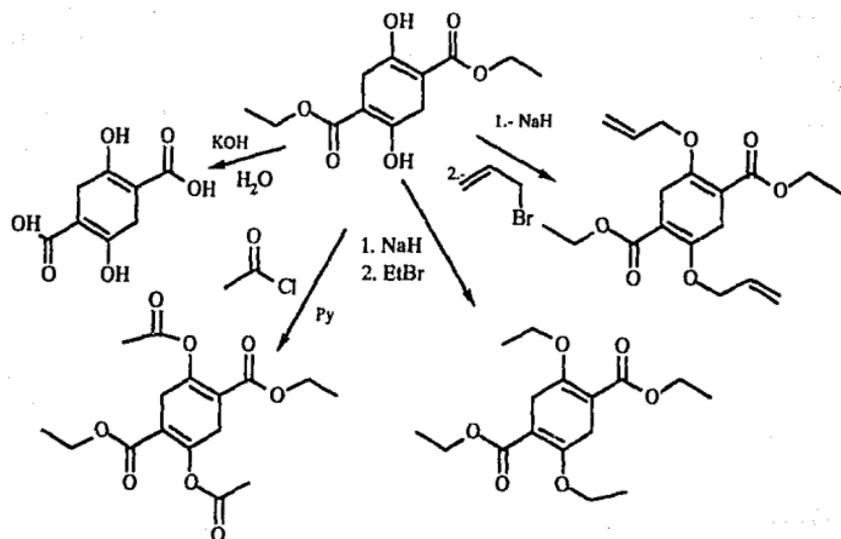


Fig. 10

Con el compuesto alquilado con bromuro de alilo, se intentaron efectuar reacciones de transposición de Claisen <sup>16</sup> en un sólo paso, es decir, adicionar el bromuro de alilo a los alcóxidos y después de un cierto tiempo de reacción, hacer subir la temperatura para propiciar la transposición. Sin embargo no se tuvo éxito.

## Resultados y discusión

La mezcla de los productos de reacción era compleja, y no fué posible aislar el derivado transpuesto deseado.

Este compuesto se preparó mediante otra técnica. El diol inicial se trató con dos equivalentes de hidruro de sodio y a 0°C se dejó gotear una solución que contení 2.1 equivalentes de bromuro de alilo, entonces se incrementó la temperatura obteniéndose el producto deseado.

En el espectro de  $^1\text{HRMN}$  de este producto se observó una señal en 4,20 ppm asignada a los protones de los carbonos C3 y C6. En  $\delta = 4.18$  ppm se observó una señal doble de dobles con  $J = 10, 2$  Hz, asignados a los protones del metileno, del grupo alilo. Los grupos etoxi mostraron el patrón acostumbrado, mientras que el grupo alilo mostró en 5.75 ppm un doble de dobles con  $J = 19, 11$  Hz, asignados al protón base del grupo y el metileno terminal mostró una señal doble de dobles con  $J = 11, 3$  Hz para el protón cis al primero y  $\delta = 5.05$  ppm, con  $J = 19, 3$  Hz para el protón trans.

Siguiendo con el esquema 8, al tratar el producto de condensación directa con paladio y calentamiento se produce la aromatización del anillo, generándose el 2,5- dicarbetoxi -1,4-dihidro p- quinona.

En esta reacción se adiciona una cantidad catalítica de paladio adsorbido en carbono, al compuesto a 130°C hasta que se detiene la producción de hidrógeno.

El compuesto en  $^1\text{HRMN}$  muestra en 10.55 ppm un singulete que integra para dos hidrógenos y que intercambia lentamente con agua deuterada, lo que es un indicio de que el protón en cuestión forma un puente de hidrógeno intramolecular fuerte. En  $\delta = 7.4$  ppm se observa una señal simple que integra para dos protones asignable a los protones aromáticos que prevalecen en el anillo. El triplete en 1.40 ppm, con  $J = 9$  Hz, y el cuarteto en  $\delta = 4.35$  ppm con igual valor de constante de acoplamiento corresponden al grupo etilo.

## Resultados y discusión

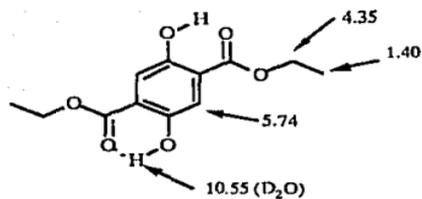


Fig. 11

La ruta de fragmentación más probable para este compuesto es:

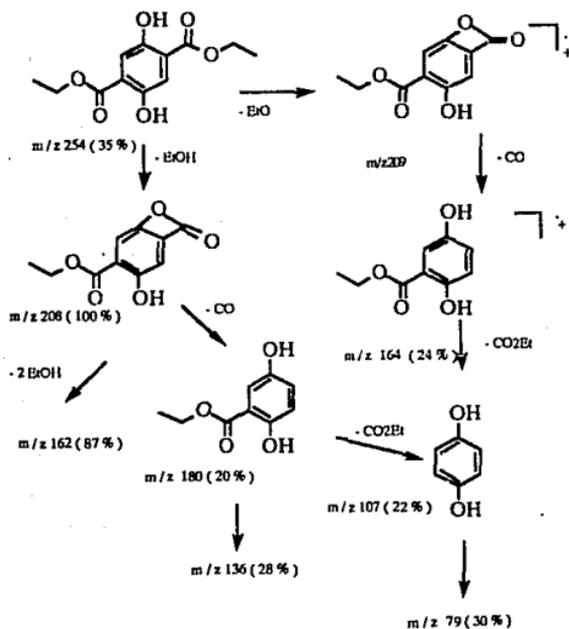


Fig. 12

## Resultados y discusión

Este compuesto fué tratado con 2 equivalentes de hidruro de sodio en tetrahidrofurano seco (recien destilado de sodio- benzofenona ) en atmósfera de nitrógeno, y lentamente se adicionó bromuro de bencilo; obteniendose con buen rendimiento el producto de alquilación.( ver la parte experimental )

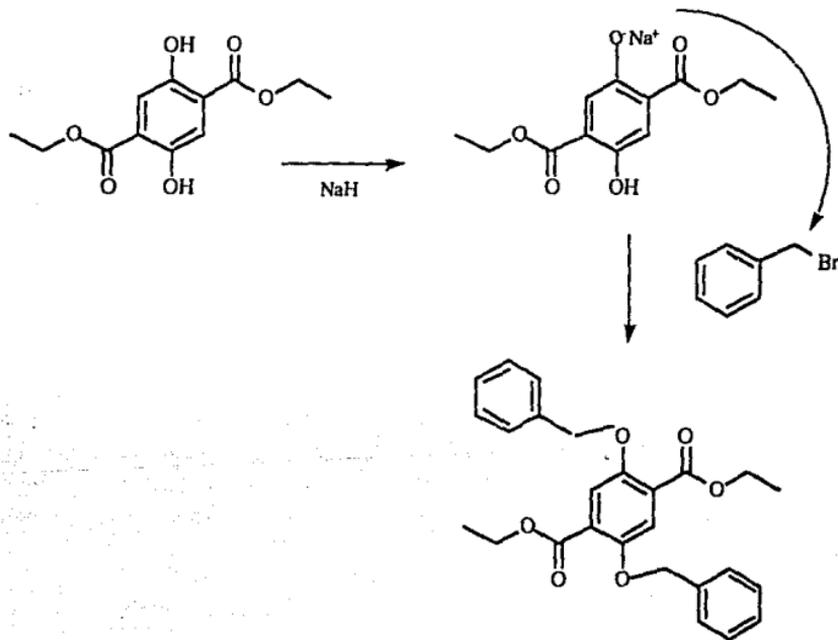


Fig 13

En el espectro de  $^1\text{HRMN}$  se observa una señal compleja en la región de aromáticos, que integra para 12 protones, 10 de cada anillo del grupo bencílico y los 2 protones del sistema original. En 5.17 ppm aparece un singlete que integra para 4 protones asignado al metileno bencílico, siendo que el grupo etilo muestra el patrón acostumbrado.

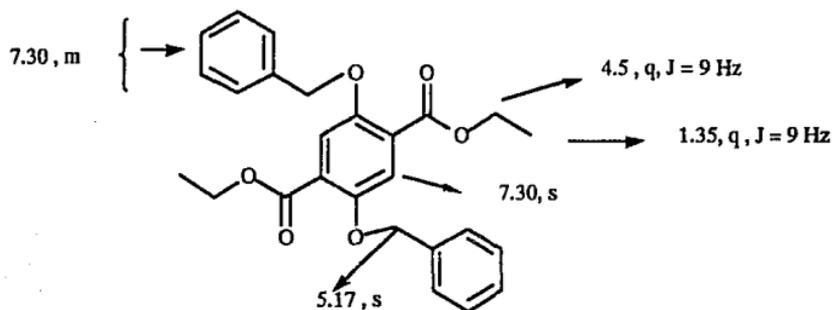


Fig. 14

En el espectro de masas de este compuesto se observan tres picos importantes, el ión molecular en  $m/z$  433, con intensidad de aproximadamente 10 %, el pico base  $m/z$  91 y un pico en  $m/z$  89 con intensidad de aproximadamente 18 %. El pico base se origina por la pérdida del grupo bencilo, especialmente estable al formar el ión tropil



Fig. 15

## Resultados y discusión

El resto de los fragmentos son de escasa abundancia (menor al 5%). Sólo para indicar algunos fragmentos que indican la fragmentación de los sustituyentes en el anillo se tiene :

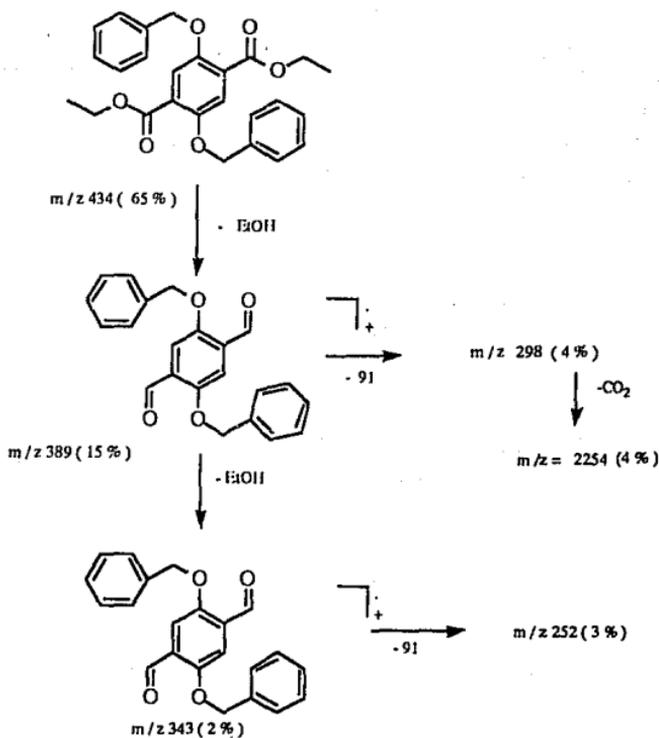


Fig. 16

Este producto se saponificó empleando los métodos usuales en acetona con carbonato de potasio. El producto es un compuesto sólido incoloro, de punto de fusión de  $216^{\circ}\text{C}$ , que corresponde al diácido carboxílico. Estos compuestos del éster etílico y del diácido presentan un interés particular como ligantes de transición en sistemas biológicos <sup>17</sup>

En  $^1\text{HRMN}$  muestra una señal simple en 7.6 ppm asignado a los protones del anillo hidroxilado, los protones de las posiciones 2 y 6 aparecen como una señal compleja en  $\delta = 7.5$  ppm mientras que los protones de las posiciones meta y para aparecen como un multiplete en  $\delta = 7.35$  ppm. En  $\delta = 5.2$  ppm aparece una señal simple para los protones del metileno bencílico y en  $\delta = 3.5$  a 3 ppm una señal ancha que intercambia con agua deuterada.

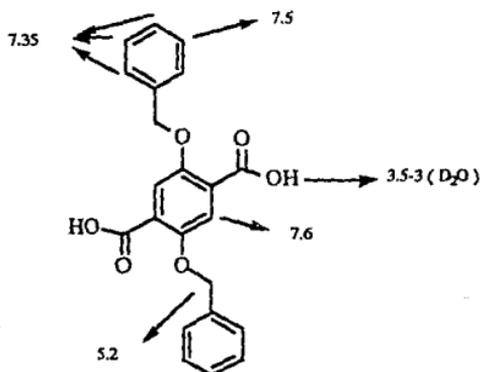


Fig. 17

En el espectro de masas de este compuesto nuevamente el ión de  $m/z$  91 y el ión molecular constituyen los picos más abundantes, acompañados de los picos propios de la fragmentación de ión tropilo.

## Resultados y discusión

El resto de la fragmentación muestra el siguiente patrón:

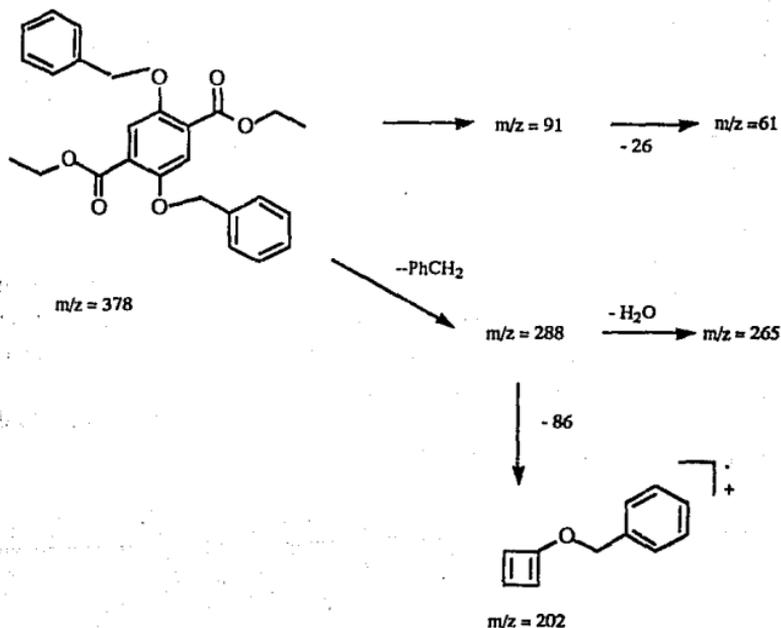


Fig. 18

La última serie de derivados se originó en la adición de bromuro de alilo a *p*-dianión generando la *p*-dihidroquinona empleada aquí como materia prima, al ser tratada con hidruro de sodio.

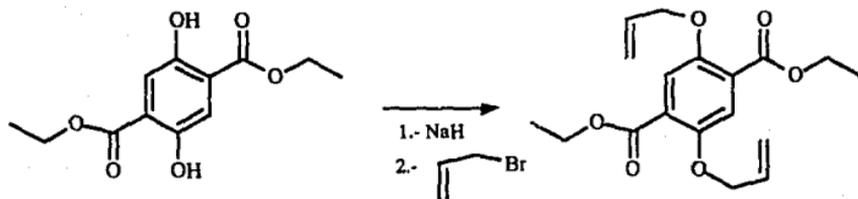


Fig. 19

Cuando se prepara el O-anión y se adicionan 2 equivalentes de bromuro de alilo, se produce una mezcla de 4 productos, uno de ellos se identificó como la materia prima. En base a los espectros de  $^1\text{HRMN}$  y de espectrometría de masas se asignaron estructuras a estos productos.

Uno de ellos, de peso molecular 334, correspondió al producto deseado obtenido por alquilación de los alcoxilatos de enol:

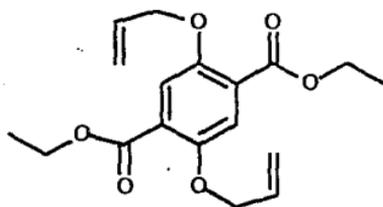


Fig. 20

## Resultados y discusión

El patrón de fragmentación de estas moléculas es el que sigue:

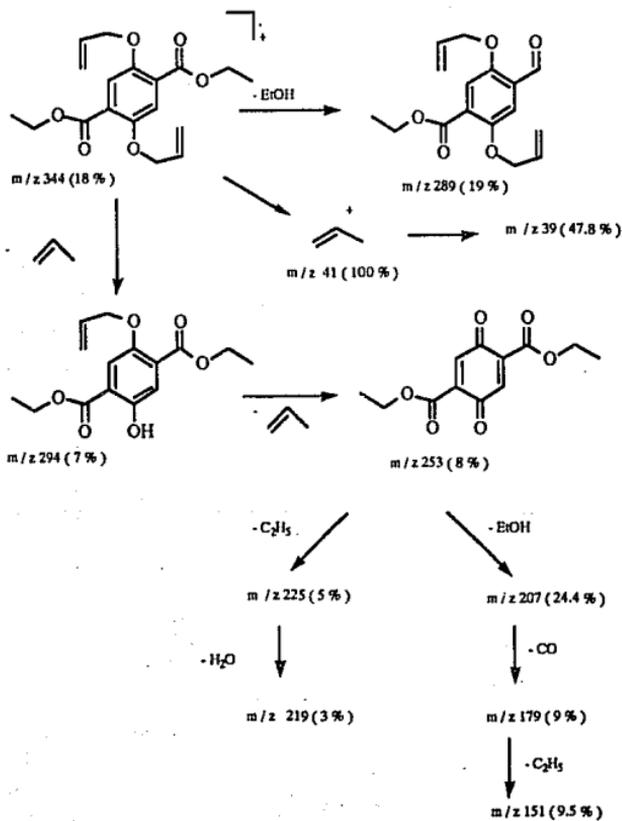


Fig. 21

El espectro de  $^1\text{HRMN}$  de este producto se asignó como sigue:

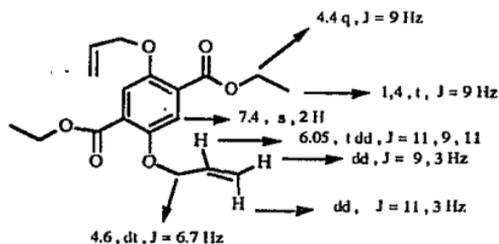


Fig. 22

La formación del segundo producto de reacción es de sumo interés pues presupone la formación inicial del éter alílico, seguido de un transposición de Claisen en condiciones de temperatura inusualmente bajas : temperatura de reflujo del tetrahidrofurano.(18,19)

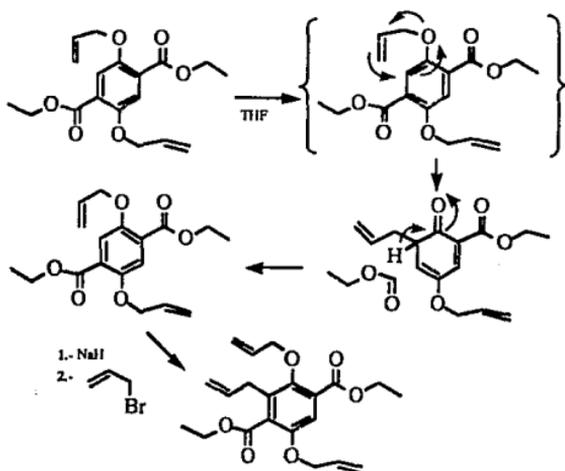


Fig. 23

La transposición de Claisen involucra una transformación a altas temperaturas de un éter alil - vinílico en un compuesto carbonilo homolítico mediante una reacción intramolecular.



Fig. 24

La transposición de Claisen es mejor conocida como transposición de éteres alil-fenólicos (3-4,5 y 3-4-6-7) en donde parte del vinilo es ahora parte integral del anillo aromático, siendo esto ampliamente estudiado (20), aunque los aspectos más inusuales siguen aún en estudio.

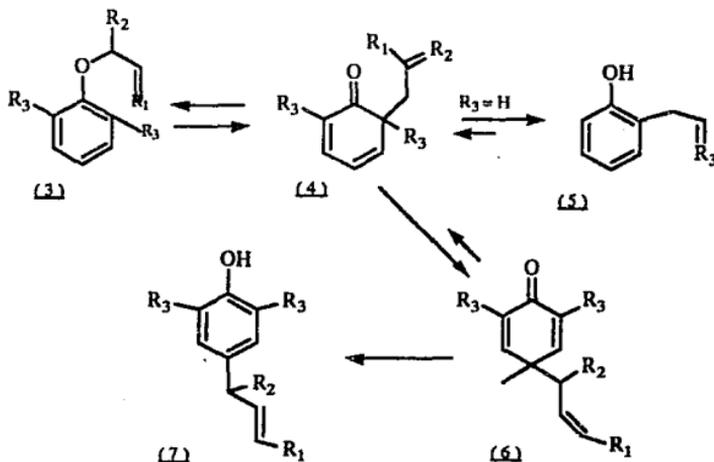


Fig.25

La transformación <sup>21</sup> del eter alil fenólico (3) procede mediante una vía intramolecular para dar una orto dienona (4), la cual rápidamente se enoliza para formar el 2 alilfenol (5), estableciéndose la intervención de un intermediario de ciclohexanodiona y su rápida enolización . 22

Este producto muestra un triplete dobleteado con  $J = 7, 1$  Hz en  $\delta = 3.4$  ppm, que integra para dos protones y corresponden al metileno del grupo alilo unidos al anillo aromático, de menor electronegatividad que el oxígeno cuyos metilenos adyacentes muestran un desplazamiento químico en  $\delta = 4.55$  ppm, apareciendo también como un doble de tripletes con  $J = 7, 1.5$  Hz. Ahora la señal del sistema aromático aparece en  $\delta = 7.22$  ppm como un singulete que integra para un protón. Debido a la pérdida de la simetría en estas moléculas, los dos grupos etoxi muestran distintos desplazamientos químicos, pero próximos entre sí, de forma que en los espectros se observan dos tripletes y dos cuartetos. Lo mismo es válido para los tres grupos alilos que generan un conjunto de señales empalmadas de muy difícil e insegura asignación empleando tan sólo resonancia de baja resolución.. Las asignaciones entonces, son las siguientes

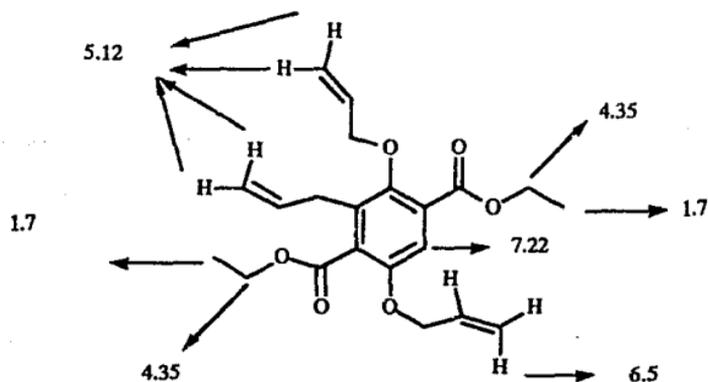


Fig. 26

## Resultados y discusión

En espectrometría de masas se observa el ión molecular en  $m/z = 374$ , con una abundancia relativa del 4 %. El patrón de fragmentación es el siguiente :

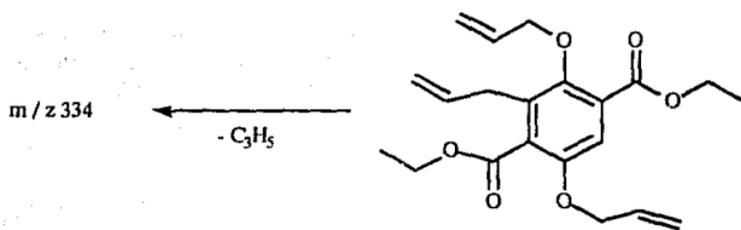


Fig. 27

El espectro de masas del cuarto compuesto mostró un ión molecular en  $m/z$  de 414 por lo que concuerda con el peso molecular del producto tetrasustituido, sin embargo la evidencia de  $^1\text{HRMN}$  no apoya enfáticamente este hecho (prevalece la asimetría en los grupos alilos y etoxi). Posiblemente se trate de una fracción rica en el producto trisustituido que contiene un poco (detectable por espectrometría de masas) del producto tetrasustituido.

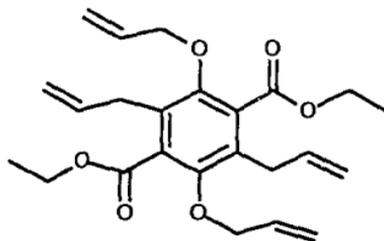


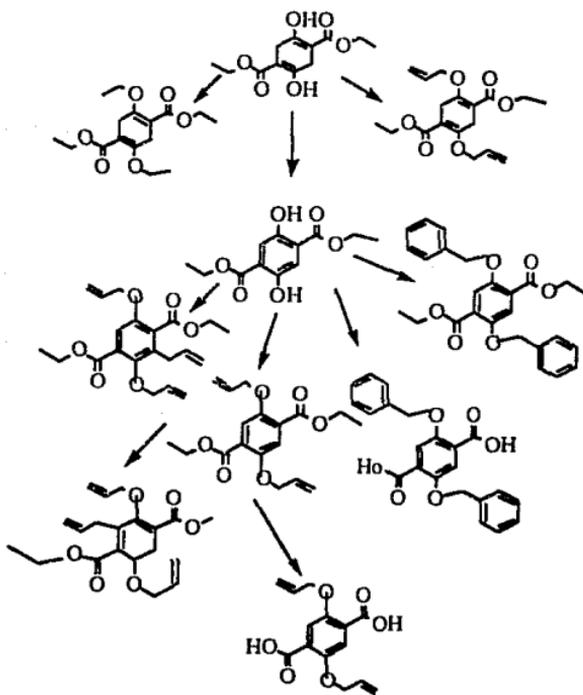
Fig. 28

Es interesante el indicar que la cantidad de producto di o tri alquilado en un reacción puede controlarse modificando las condiciones de esta. Cuando se agregaron cantidades estequiométricas se obtuvo el compuesto di y trialquilado con 24 horas de reflujo y cuando se agregaron 6 equivalentes de bromuro de alilo pero extremando las condiciones para obtener una atmósfera inerte y disminuyendo a 8 horas el tiempo de reacción, se obtuvo el producto dialquilado selectivamente.

## CAPITULO 4

## CONCLUSIONES

1) Se efectuó la síntesis de algunos análogos del ácido acético salicílico de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis, con los rendimientos indicados



2) Todos los productos fueron caracterizados en base a sus propiedades espectroscópicas.

3) Se encontraron condiciones novedosas para efectuar la transposición de Claisen, que serán exploradas en trabajos posteriores.

4) Se enviarán los productos obtenidos a evaluación farmacológica, obteniéndose como un resultado preliminar, actividad analgésica en el compuesto 2,5 dicarboxi - di ( O - benzil ) tereftálico.

5) Se efectuó el estudio conformacional del 2,5- dicarboxi 1,4-dihidroxi- 1,4 - ciclohexadieno encontrándose que su conformación preferida es la planar.

**CAPITULO 5****PARTE EXPERIMENTAL**

Las constantes físicas y espectroscópicas se determinaron en los siguientes aparatos :

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no se encuentran corregidos.

Los espectros de Infrarrojo fueron determinados por la Q.F.B. Rocío Patiño, empleando un espectrofotómetro Perkin Elmer 208 y 681, y se emplearon celdas de cloruro de sodio en caso de no especificar lo contrario.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón fueron realizados por el Q. Rubén Gaviño, en un aparato Varian FT 80 A de 80 MHz, empleando deuterocloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna; los desplazamientos se indican en ppm ( $\delta$ ). Los espectros de 300 MHz fueron obtenidos por el Q. Federico del Río en un aparato Varian VXR-300 S.

Los espectros de Masas fueron determinados por el I.Q. Luis Velasco Ibarra en un espectrómetro Hewlett Packard 5985-B por impacto electrónico.

La cromatografía preparativa en capa delgada se realizó en placas PSC-Fertigplatten Kieselgel F- 254 de 20 \* 20 cm. y 2 mm. de espesor de capa, utilizando como revelador sulfato cérico o luz ultravioleta.

Las cromatografías en columna se realizaron empleando Silica Gel 60 Merck, gránulos de 0.063-0.200 mm ( 70 - 230 mesh ASTM)

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se sinte cromatoplasmas de Silica Gel Merck F - 254 empleando solución de sulfato cérico como revelador.

### A. Síntesis del 2,5 - dicarboxi - 1,4 - dihidroxi - 1,4 ciclohexadieno

El 2,5 - dicarboxi - 1,4 - dihidroxi - 1,4 ciclohexadieno fué preparado a partir de succinato de dietilo. Primero se preparó el etóxido de sodio, en un matraz de bola de tres bocas de 250 ml. al cual se le agregaron 20 ml. de alcohol etílico absoluto e inmediatamente se pesó 1 g. de sodio metálico y se calentó a reflujo con trampa de humedad de cloruro de calcio anhidro y se dejó transcurrir 40 minutos hasta obtener una solución transparente. Una vez obtenido el etóxido de sodio se dejó enfriar 20 minutos hasta lograr que la temperatura disminuyera hasta 50 °C, inmediatamente se adicionaron 5 g de succinato de dietilo mediante un embudo de adición, el cual se dejó caer gota a gota durante cuarenta minutos, se agitó y se calentó nuevamente a reflujo durante 24 hr. obteniéndose una solución morada pálida viscosa; a esta se le evaporó el alcohol etílico que tenía y terminando esto se le adicionó 20 ml. de ácido sulfurico 0.2 N, se agitó durante 20 minutos obteniéndose un precipitado amarillo el cual se filtró y se recrystalizó de la manera usual obteniéndose cristales de color beige con un punto de fusión de 122 °C a 124 °C y teniendo los siguientes análisis:

RMN <sup>1</sup>H ( 80 MHz ) : δ 1.3 ( t, J=9 Hz, 6H ) , 3.15 ( s, 4H), 4.2 (q J=9 Hz, 4H) , 11.5(s, 2H).

IR : (cm<sup>-1</sup>) 3062.8, 3033.7, 2985.1, 2937.1, 2906.6, 1659.7, 1621.5, 1467.1, 1445.0, 1426.7, 1402.4, 1376.9, 1333.7, 1072., 1011.1.

EM : 256.1 (98.9%), 288(60%), 211(60%), 210(45%), 192(45%), 183(22%), 182(36%), 181(56%), 165(58%), 164(31%), 142(100%), 137(89.7%), 135(70%), 114(53%), 114 (53%), 109(37%), 96(50%), 81(40%), 79(45%), 55( 67.7%), 53(45%).

Se obtuvo el 1,4- dicarboxi 2,5 - dihidroxi 1,4 - ciclohexadieno con un rendimiento del 77.6 % .

## Parte Experimental

## B. Síntesis del 2,5 - dicarbetóxi - 4 - hidróxi fenol.

Una vez obtenido el 1,4 - dicarbetóxi - 2,5 dihidroxi - 1,4 ciclohexadieno se prosiguió a su deshidrogenación mediante la siguiente técnica

En un matraz esférico de 50 ml. se colocaron 2.9 g. de 1,4 - dicarbetóxi - 2,5 - dihidróxi - 1,4 - ciclohexadieno, se colocó en baño de aceite hasta alcanzar una temperatura de 130 °C , permitiendo así que los cristales se fundieran y manteniendo esta temperatura constante, se le agregó 1g. de paladio en carbono conectándose inmediatamente a una cuba hidroneumática desprendiéndose 140 ml. de hidrogeno, se dejó enfriar, se filtró, lavó y cristalizó de la manera usual, obteniéndose cristales de color amarillo intenso presentando cierta fluorescencia con un punto de fusión de 135 °C a 136 °C .Los análisis fueron los siguientes: RMN <sup>1</sup>H (80 MHz) δ 1.40 (t,J=9Hz,6H), 4.35(q,J=9Hz, 4H), 7.4(s,2H), 10.55 (s, 2H).

IR : (cm<sup>-1</sup>) 3235.7, 3044.5, 2986.2, 1676.3, 1503.1, 1474.0, 1398.6, 135.1, 1323.4, 1240.4,1101.2, 1014.6.

EM : m/z 254(35%), 209(M<sup>+</sup>) (27%), 208%(100%), 180(20%), 162(87%), 134(30%),107(22%), 108(10%), 79(30%), 53(10%)

Dichos análisis demostraron que se obtuvo el 2,5 - dicarboetóxi- 4 hidroxí fenol con un rendimiento del 80.20 %.

## C. Síntesis del 2,5 dicarbetóxi - 1,4 - di ( O - etil ) 1,4 - ciclohexadieno.

En un matríz esférico de 50 ml. , se disolvió 1 g. del 2,5 - dicarbetoxi, 1,4- dihidroxí, - 1,4 ciclohexadieno en 25 ml de etanol caliente, posteriormente se le agregó un exceso de 5 ml de bromuro de etilo y 1ml de ácido sulfúrico concentrado, se colocó a reflujo durante 8 horas, una vez transcurrido este tiempo

se lavó y cristalizó de la manera usual, obteniéndose cristales de color amarillo verdoso de punto de fusión 122-124°C. Los análisis fueron los siguientes :  
 RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz)  $\delta$  1.37(dt, J=9Hz, 12H),  $\delta$  2.35(s, 4H),  $\delta$  4.35(dq, J=9Hz, 8H),  $\delta$  10.9(s, 2H).

IR : ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3268, 3233, 3200, 3080, 3050, 2987, 2932, 2873, 2854, 1720, 1662, 1621, 1504, 1472, 1479, 1400, 1377, 1332, 1301, 1271, 1144, 1101, 1071, 1013.  
 EM : (m/z) 253(16%), 238(15%), 280(20%), 210(3%), 209(31%), 208(100%), 192(35%), 181(36%), 164(30%), 163(28%), 162(20%), 161(90%), 142(68%), 136(65%), 135(50%), 134(40%), 110(35%), 99(25%), 95(28%), 81(32%), 79(31%) 69(24%), 53(94%) .

Se obtuvo el producto con un rendimiento del 53 %.

#### D. Síntesis del 1,4 - di ácido 2,5 - di ( O - alil ) , 1,4 - ciclohexadieno.

En un matríz esférico de 50 ml se disolvió 1 g, del 1,4 - dicarbetóxi , 2,5 - dihidroxi, 1,4- ciclohexadieno en atmósfera inerte con 20 ml de tetrahidrofurano y posteriormente se le agregó, 5 ml de bromuro de alilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 hr., transcurrido ese tiempo, se lavó , se cristalizó obteniéndose pequeñas agujas de color naranja de punto de fusión de 142-144 °C. Se analizó obteniéndose los siguientes datos :

RMN  $^1\text{H}$  : ( 80 MHz)  $\delta$  1.5 (m)  $\delta$  7.25 (m).

IR : ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3086, 3063, 2992, 2930, 2856, 1710, 1600, 1683, 1523, 1494, 1453, 1193, 1079, 1025, 945.

EMN : 91(100%), 55(16%), 44(18.6%).

Se obtuvo el compuesto con un rendimiento del 62%.

#### E. Síntesis del 2,5 dicarbetóxi - 1,4 - di ( O - benzil ) benceno.

En un matríz de 250 ml se colocaron 1.5 g. de hidruro de sodio al cual se le agregaron 50 ml. de tetrahidrofurano seco, se calentó a reflujo por 15 m.

## Parte Experimental

Posteriormente se le eliminó el disolvente con el fin de eliminar el nujol del hidruro de sodio, enseguida se agregaron 4 g. de bromuro de bencilo gota a gota durante quince minutos por medio de una cánula para mantener la atmósfera inerte, a continuación se le agregaron 2 g. de 2, 5 - dicarbetóxi- 4 hidroxifenol disuelto en tetrahidrofurano seco .

La mezcla se calentó a reflujo durante 24 hr., transcurrido este tiempo se le evaporó el disolvente, se neutralizó con una solución de cloruro de amonio y una saturada de cloruro de sodio, obteniéndose una solución café espesa la cual se separó por diferente solubilidad en hexano - acetato de etilo 9.5 : 0.5, se purificó de la manera usual y se obtuvo cristales de color crema con un punto de fusión de 78 °C a 80 °C.

Se analizó por :

RMN <sup>1</sup>H : (80MHz) δ 1.35(t, J=9,3H), 4.5(q, J=9,2H), 5.17(s, 2H), 7.30(m, 5H), 7.40(s, 5H).

IR : (cm<sup>-1</sup>) : 2996.0, 2978.7, 2930.9, 2903.6, 1694.7, 1613.4, 1503.4, 1415.3, 1302.3, 1220.1, 1019.9, 892.7, 787.6, 741.4, 693.6.

EM : (m/z) 434(65%), 389(15%), 343(2%), 289(40%), 253(3%), 91(100%).

Se obtuvo el 2,5 dicarbetóxi - 1,4 - di ( o - benzil ) benceno con un rendimiento del 24.87 %.

#### F. Síntesis del ácido 2,5 - di ( O - benzil ) tereftálico .

Se disolvió el 2,5 - dicarbetóxi - 1,4 - di ( O - benzil ) benceno en etanol caliente, se le agregó el mismo volumen de sosa al 10 % en agua, se agitó durante 2 hr., posteriormente se purificó y cristalizó de la manera usual obteniéndose cristales de color blanco brillantes de punto de fusión de 215 °C a 217 °C. Se analizó en :

RMN <sup>1</sup>H : (80MHz) δ 3.5-3(s, 1H), 5.2(s, 2H), 7.35(s, 2H), 7.5(m, 4H), 7.6(s, 2H).

IR (cm<sup>-1</sup>) 2993, 1784, 1674, 1500, 1443, 1375, 1295, 1225, 1235, 1200, 1019, 1010, 755, 740, 690.

EM : (m/z) 378(3.7%), 288(6%), 265(100%), 202(4%), 91 (100%).

Se obtuvo el ácido 2,5 di (O - benzil ) tereftálico con un rendimiento del 70 %.

#### G. Síntesis del 2,5 - dicarboetóxi - 1,4 - di ( O - alil ) benceno

En un matraz de 250 ml. se puso 1g. de carbonato de potasio seco, 1.88 g. de 2,5 - dicarboetóxi- 1,4 dihidróxi- 1,4 ciclohexadieno disuelto en acetona seca, una vez incorporado, se calentó en reflujo en atmósfera inerte de nitrógeno y se le agregó 5 ml. de bromuro de alilo y transcurridas 24 hr. se le evaporó el disolvente, se lavó y se cristalizó de la manera usual. Se obtuvieron cristales y se mandó analizar a IR, RMN y EMM , los cuales indicaron que no se llevó a cabo la reacción.

Se intentó una segunda técnica en la cual se puso en un matraz de 250 ml. 1 g de hidruro de sodio se le agregó 50 ml de tetrahidrofurano seco se reflujo durante 20 minutos, se le eliminó el disolvente con el fin de eliminar el nujol del hidruro de sodio y mediante una canula , para mantener la atmósfera inerte, se introdujo 2g de 2,5 - dicarboetóxi - 1,4 - dihidroxi- 1,4 - ciclohexadieno disuelto en tetrahidrofurano seco y de la misma manera, se agregó posteriormente 5 ml. de bromuro de alilo, se calentó a reflujo durante 24 hr,obteniéndose un líquido café espeso el cual se neutralizó con cloruro de amonio,y por cromatografía en placa fina y se observó que se habían obtenido tres productos, los cuales fueron separados por cromatografía en placa delgada y se mandaron analizar, obteniéndose los siguientes resultados :

Compuesto disustituido:

RMN <sup>1</sup>H: (80MHz) δ 1.4(t,J=9Hz,3H), 4.4(q,J=9Hz,2H), 4.6(dt,J=6.7Hz,1H), 6.05(tdd,J=11,9,11 , 1H; dd,J=9,3 Hz, 1H ; dd,J= 11,3 Hz, 1H) 7.4(s,2H).

IR: (cm<sup>-1</sup>) 2982.9, 2927.5, 2855.0, 1725.8, 1660.4, 1622.3, 1465.7, 1376.0, 1333.0, 1071.7, 1022.6.

EM : (m/z) 344(18%), 289(19%), 294(7%), 253(8%), 219(3%), 207(24.4%), 179(9%), 151(9.5%), 41(100%), 39(47%).

Compuesto trisustituido:

RMN  $^1\text{H}$  : (80 MHz)  $\delta$  1.7(t, J=9Hz, 6H), 4.35(q, J=9Hz, 4H), 5.12(m, 4H), 6.5 (m, 7H) 7.22(s, 2H).

IR: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 354 6.0, 3080.5, 2982.4, 2932.0, 2870.3, 2726.2, 2590.7, 2092.3, 1706.5, 1643.0, 1599.4, 1468.7, 1419.9, 1200.3, 1101.3, 1020.3, 1026.1.

EM: (m/z) 374(4%), 334(1%), 291(7%), 247(8%), 245(15%), 219(7%), 201(12%), 173(15%), 131(10%), 115(10%), 41 (100%) .

Compuesto tetrasustituido.

IR: ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2980, 1715, 1700, 1490, 1405, 1360, 1290, 1255, 1200, 1990, 1030, 990, 960.

EM: (m/z) 414(10%), 291(11%), 287(29%), 201(30%), 194(22%), 91(20%), 64(25%), 41(100%).

Los resultados indicaron que se obtuvieron los derivados di, tri y tetra sustituidos por lo que se volvió a realizar esta reacción unicamente modificando la cantidad de bromuro de alilo, poniendo un exceso, obteniendo esta vez los derivados di y trisustituidos.

Una vez más se realizó la misma reacción pero esta vez modificando además de la cantidad de bromuro de alilo, el tiempo de reacción, reduciéndolo a 8 hr. obteniendo selectivamente el derivado disustituido.

H. Síntesis del ácido 2,5 - di ( O- alil ) tereftálico.

En un matríz esférico de 250 ml. se disolvió 1 g. del 2,5 dicarboxi, 1,4 - di ( O- alil ) benceno en 50 ml de acetato de etilo, se le agregó el mismo volumen de sosa al 10% en agua se agitó durante 2 hr., posteriormente se purificó se cristalizó de manera usual obteniéndose cristales de color café pálido de punto de fusión 90-92°C. Se analizó en :

RMN  $^1\text{H}$  : (80 MHz)  $\delta$  1.25-1.5(m),  $\delta$  4-4.5( m, 10H),  $\delta$  7.25(s, 2H).

IR : (cm<sup>-1</sup>) 3504, 3380, 3344, 3081, 3036, 2984, 2931, 2854, 1717, 1671, 1592, 1529, 1469, 1434, 1370, 1267, 1179, 1024, 969, 914.

EM : 287(4%), 250(35%), 215(12%), 2305(22%), 189(22%), 177(18%), 186(42%), 185(41%), 171(22%), 160(22%), 149(20%), 148(50%), 147(35%), 136(18%), 131(31%), 105(30%), 103(25%), 91(70%), 77(69.8). 64(100%), 43 (72.9%).

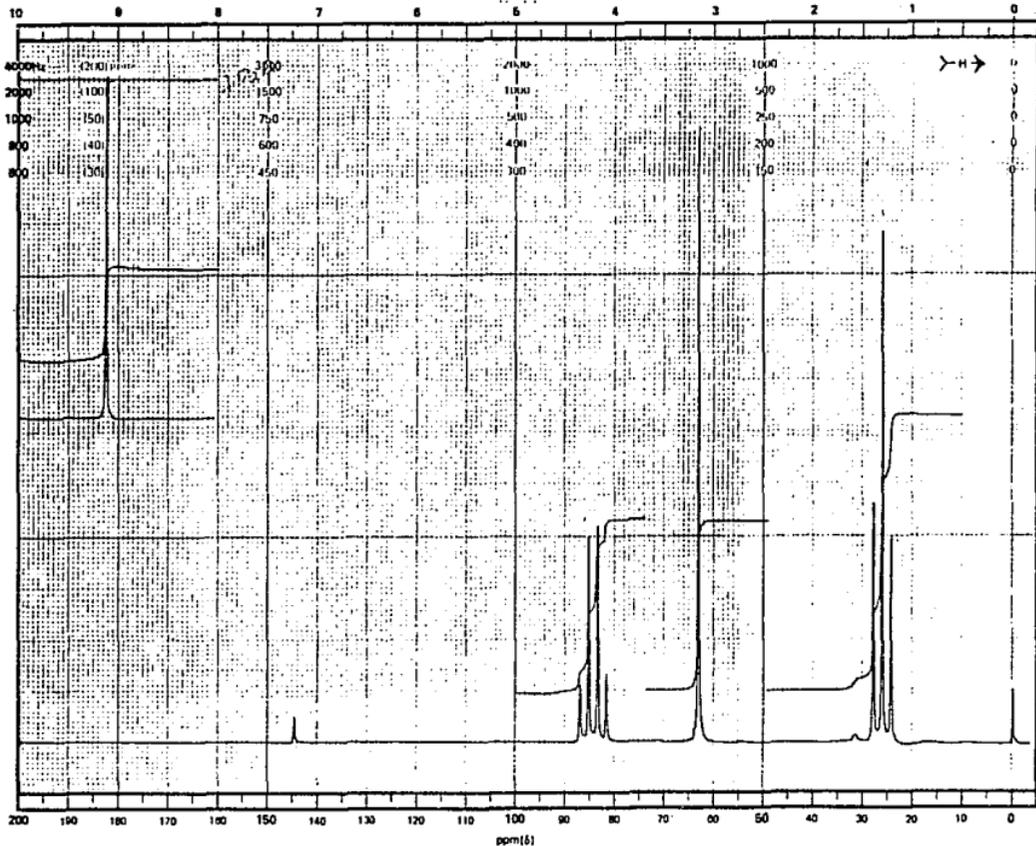
Se obtuvo el producto con un rendimiento del 63%.

## CAPITULO 6

### BIBLIOGRAFIA

- 1)BURGER. "Medicinal Chemistry " Interscience Publisher, New York, 1960,311.
- 2)FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG, "Progress in Drug Research" vol 5., Ernest Junckers Basel, 1960, 155-163.
- 3)BECKMAN. S. " Drugs: their Nature Action and Uses " Sanders, Philadelphia, 1958, 187-192.
- 4)REYNOLDS. A. K., RANDALL. L. O. "Morphine and Allied Drugs" Toronto 1957.
- 5)WILKER. A., U. S. Public Health Monograph , 5, 1958.
- 6)WOODS. L. A. Journal of Pharmacologist Experimentation Therapies, 112, 1954, 138.
- 7)MELLETT L. B., WOODS J. A. Journal of Pharmacologist Experimentation Therapies, 116, 1956, 77.
- 8)MELLETT L. B., WOODS L. A., Pirac. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 1961, 221.
- 9)BEECKEET A. H., CASY. A. Y., HARPER N. J. Journal of Pharmaceutic and Pharmacology , 8, 1956, 874.
- 10)WILSON CH., GILVAND O. " American Drug Index " , Lippencott Company 1962.
- 11)WOLFFH. G., HARDY J. P., Physiologic Reviews, 27, 1947, 167.
- 12)GOODMANS L., GILMAN A., "Bases Farmacológicas de la Terapéutica" , Editorial Interamericana S. A., México 1978, 274-288.
- 13)NIELSEN CARPENTER "Org. Chem." 45, 1965, 25
- 14)MARCH J., "Advanced Organic Chemistry " Wiley 1985. Johnson. C. D. , Cambridge 1973, 437-439, 1028-1036.
- 15)ELIEL E. L., Chem. Ind., London 1956, 568.

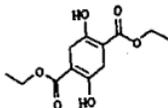
- 16) CLAISEN L., *Ber. Dstch. Chem. Ges.*, 45, 1912, 3157.
- 17) COTTON A., WILKINSON G., "Advanced Inorganic Chemistry", John Wiley, New York, 622-625.
- 18) OKI M. "Applications of Dynamic NRM Espectroscopy to Organic Chemistry" Publisher Inc., vol 4, Florida 1985, 2-11.
- 19) GRIECOP, BRADESE., McCANN S., CLARK J., *J. Org Chem.*, 54, 1989, 5849-5851
- 20) TORBELL D. S., "The Claisen Rearrangements in Organic Reaction", John Wiley, New York, 1944, vol II. 1
- 21) JEFFERSON, SCHEINEMANN, Q. *Rev. Chem. Soc.*, 22, 1968, 391-421.
- 22) RHOADS S. J., PAULINS R. N., *Org React.*, 22, 1975, 1.



OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

SAMPLE \_\_\_\_\_

TUBE OD: 5mm  8mm  10mm



NUCLEI:  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$   $^{19}\text{F}$   $^{31}\text{P}$  \_\_\_\_\_

LOCK: INTERNAL  EXTERNAL

LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_

SPIN RATE \_\_\_\_\_ rpm TEMP \_\_\_\_\_  $^{\circ}\text{C}$

ACQUISITION \_\_\_\_\_

SPECTRAL WIDTH (BW) \_\_\_\_\_ MHz

NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_

ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ min

PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_  $\mu\text{sec}$

PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ min

DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_

HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_

RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_

DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_

NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_ MHz

ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY \_\_\_\_\_

SENS ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_ MHz

WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ MHz

END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_ MHz

WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ MHz

END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ MHz

VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_

REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

**W** WILMAD GLASS CO., INC.  
U.S. Patent #3,284,848 (M. R. Reid)  
BUENA VISTA, OHIO U.S.A.  
Printed in U.S.A. Form No. 100-100 CHART NO. WC-2

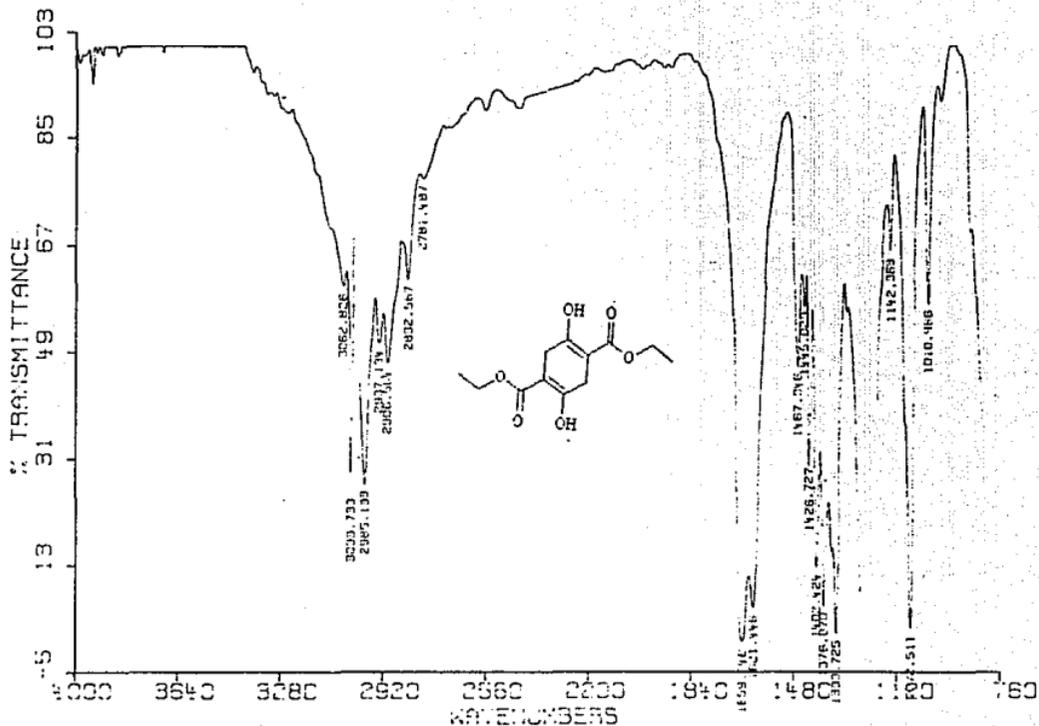
DR. F. GARCIA

AF-CL

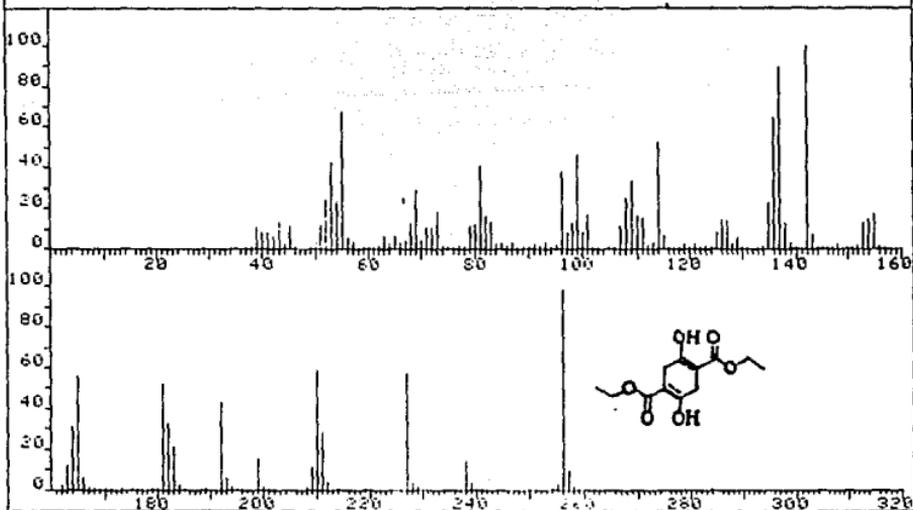
SCL/CHCL3

25/02/92

5PM

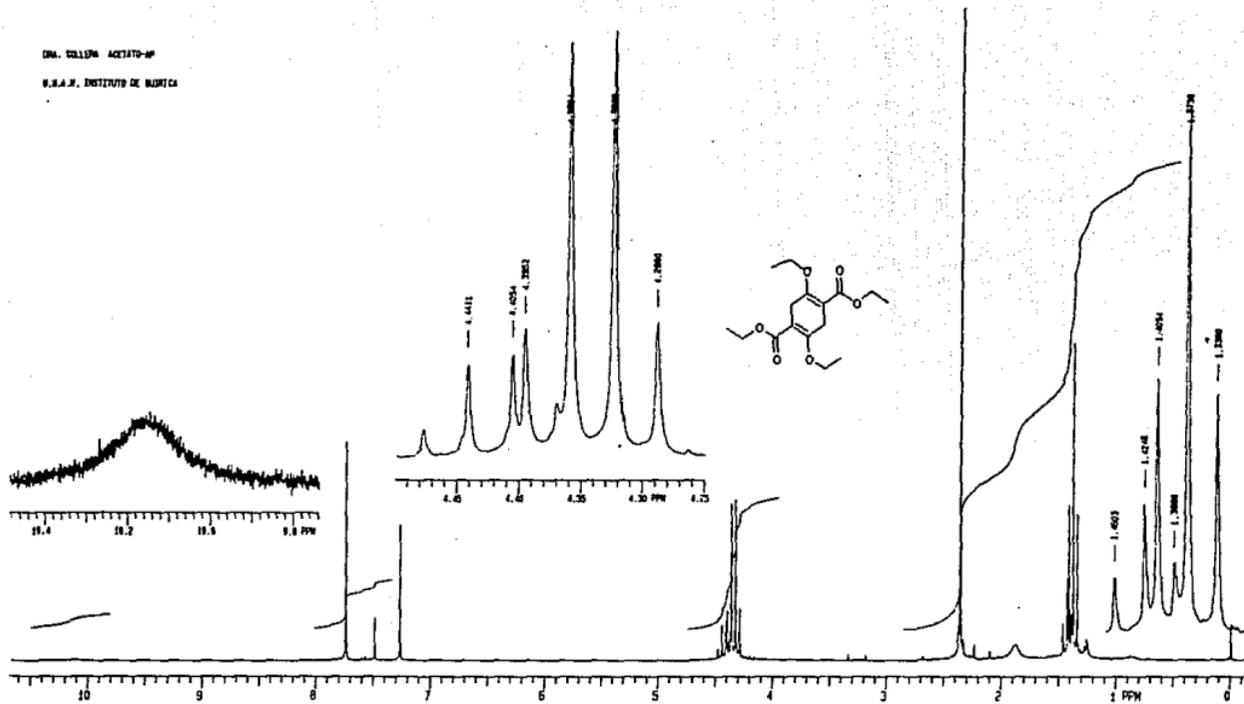


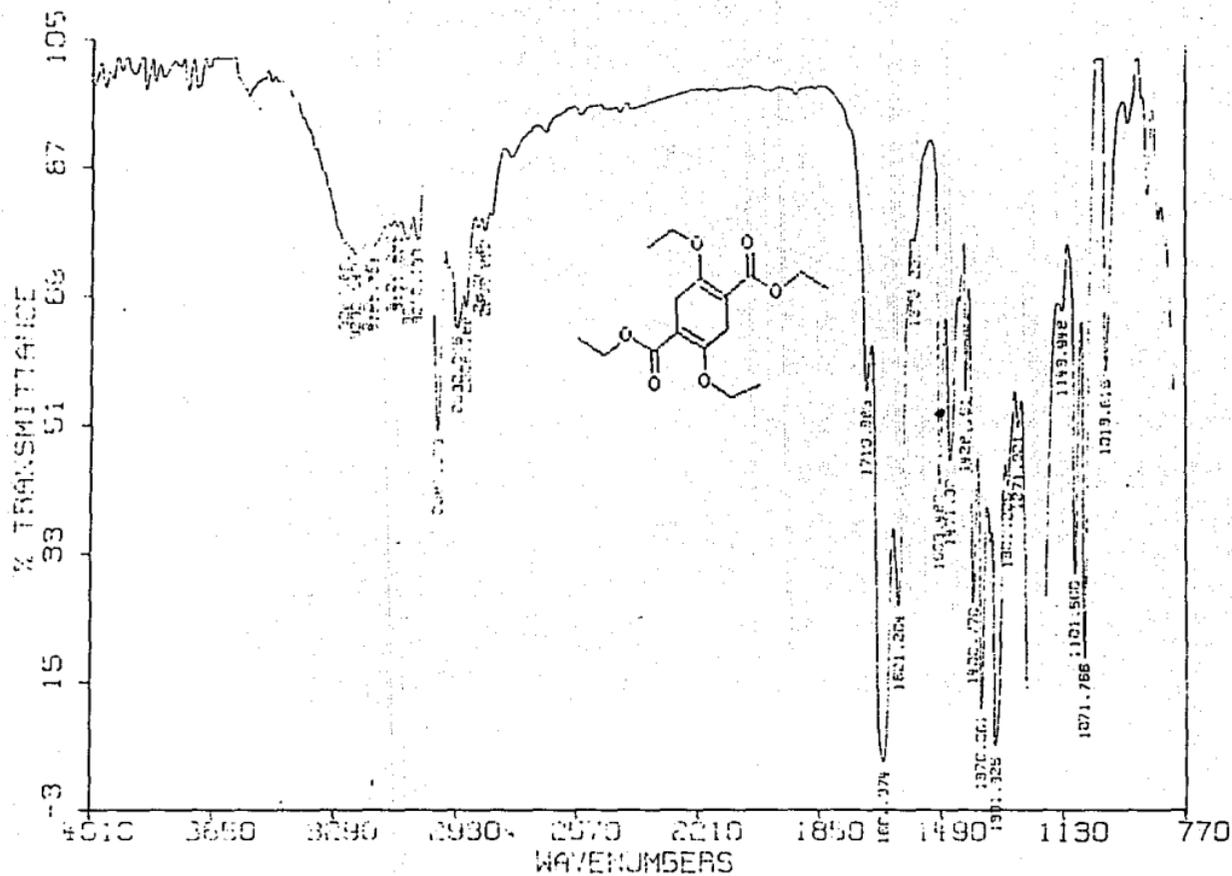
FRN 9134	SPECTRUM 16	RETENTION TIME 1.2
LARGST 4: 142.1, 100.0	258.1, 98.9	137.1, 89.7
LAST 4: 258.1, 2.2	259.1, .1	284.3, .2
		340.4, .2
		PAGE 1 Y = 1.00



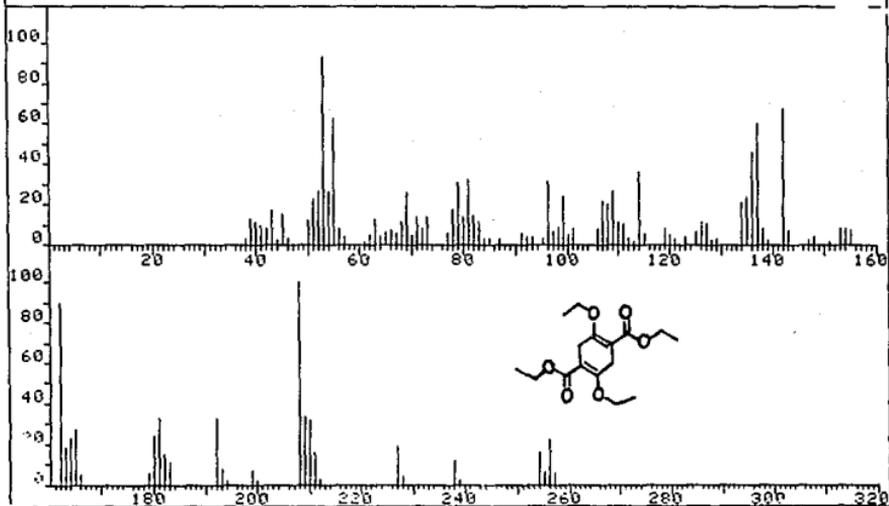
DM. COLLIN ACETATO-AP

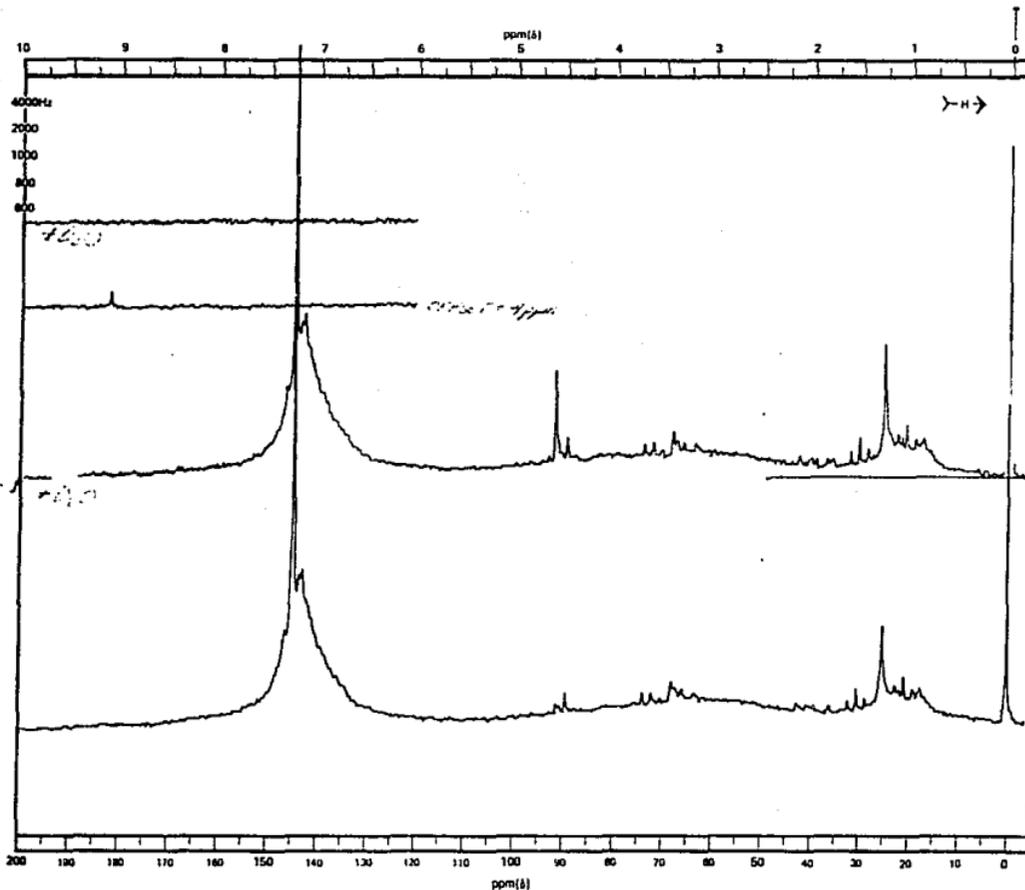
V.N.A.N. INSTITUTO DE QUIMICA



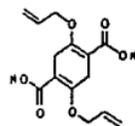


FRN 9063	SPECTRUM 6	RETENTION TIME .5
LARGST 4: 207.8, 100.0	53.0, 93.7	161.7, 89.7 141.9, 67.6
LAST 4: 253.8, 15.9	254.8, 5.8	255.8, 22.3 256.8, 6.2
		PAGE 1 Y = 1.00





CFT-20  
 SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_  
 TUBE OD: 5mm  8mm  10mm



NUCLEI: <sup>1</sup>H  <sup>13</sup>C  <sup>19</sup>F  <sup>31</sup>P   
 LOCK: INTERNAL  EXTERNAL   
 LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
 SPIN RATE \_\_\_\_\_ rpm TEMP \_\_\_\_\_

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (BW) \_\_\_\_\_  
 NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY  
 SENS. ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_  
 REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

SPINMAG GLASS CO., INC.  
 115 Avenue 40 and Oak Road  
 DISTRICT N.J. 08010 U.S.A.

Printed in U.S.A. CHART NO. MCV 7

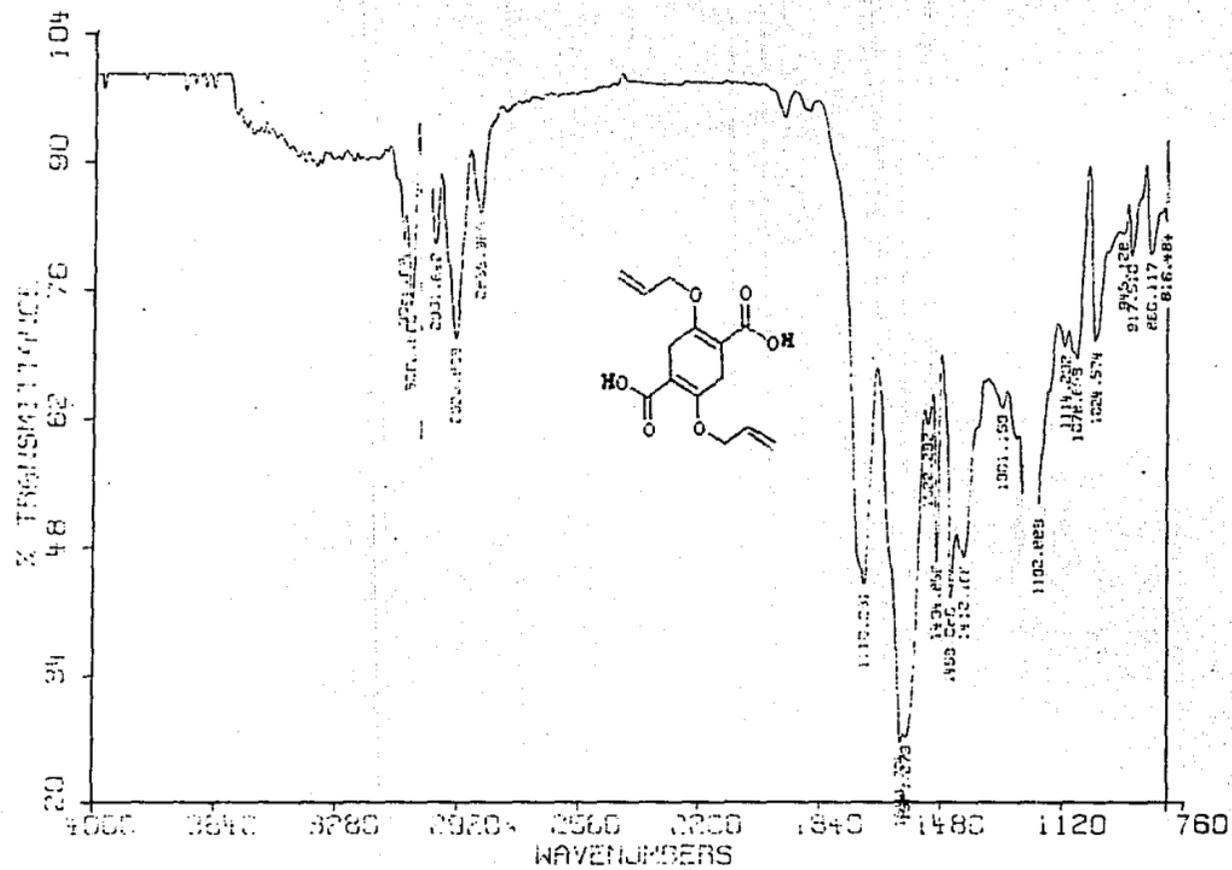
DR. COLLERA

AP-ALIL

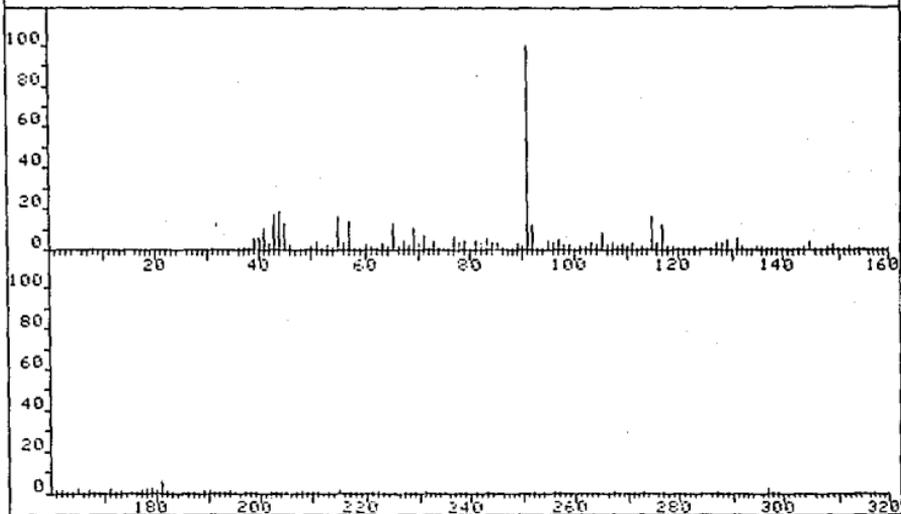
SOL/CHCL3

24/04/92

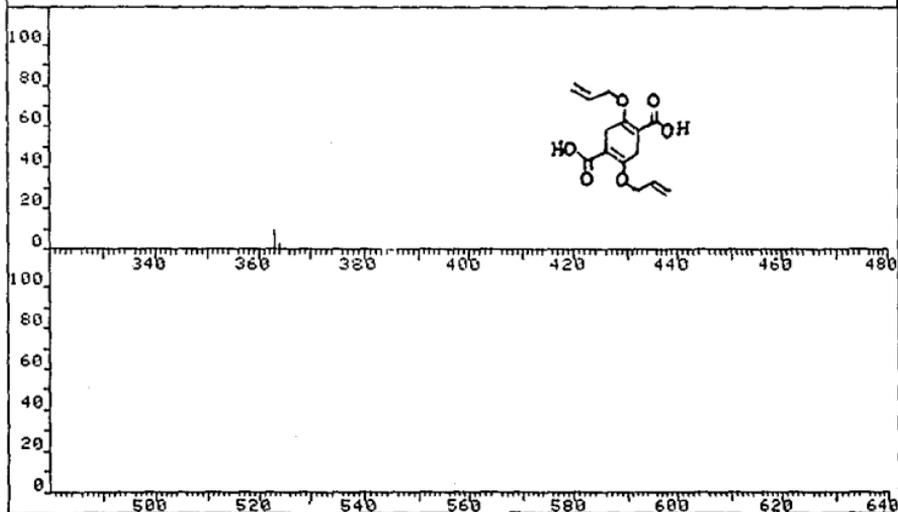
RPM

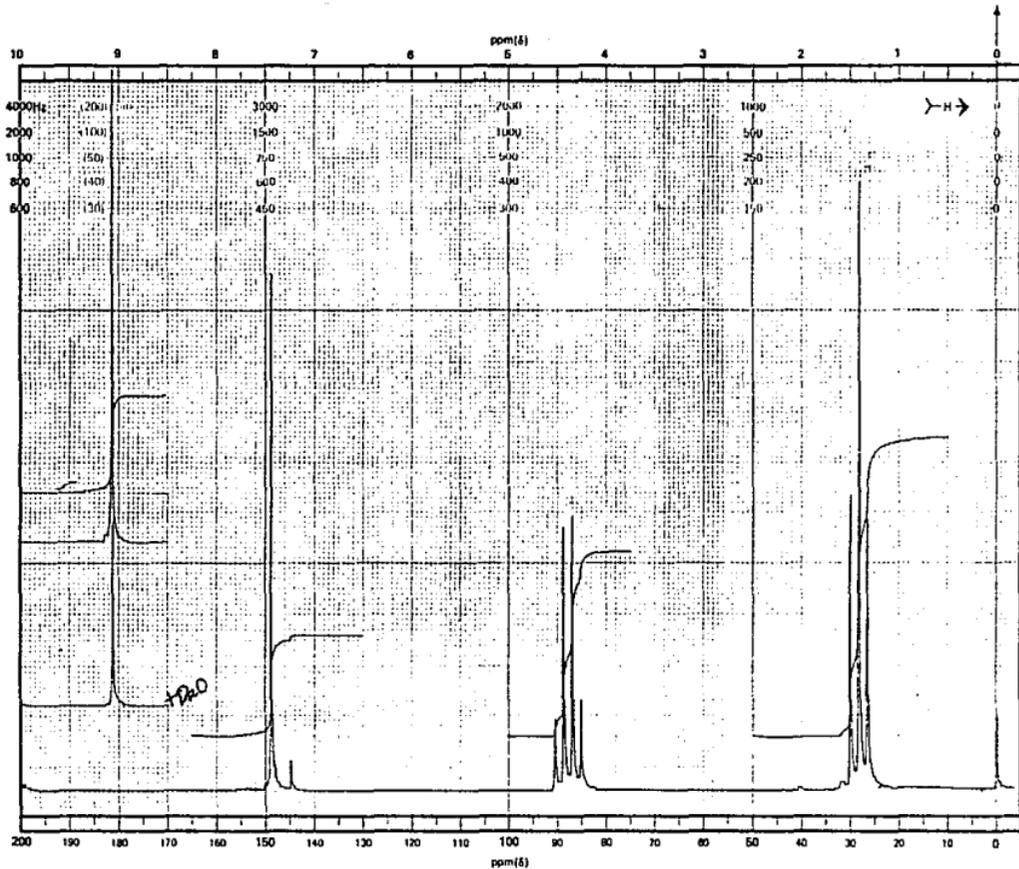


FRN 9127	SPECTRUM 115		RETENTION TIME 8.3	
LARGST 4:	91.1, 100.0	44.1, 18.6	43.1, 16.9	55.1, 16.0
LAST 4:	299.2, .7	317.2, .8	363.2, 2.2	364.2, .6
			PAGE 1 Y = 1.00	



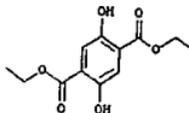
FRN 9127	SPECTRUM 115		RETENTION TIME 8.3	
LARGST 4:	91.1, 100.0	44.1, 18.6	43.1, 16.9	55.1, 16.0
LAST 4:	299.2, .7	317.2, .8	363.2, 2.2	364.2, .6
			PAGE 2 Y = 4.00	





CFT-20  
SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

SAMPLE \_\_\_\_\_  
TUBE OD: 5mm □ 8mm □ 10mm □



NUCLEI: <sup>1</sup>H □ <sup>13</sup>C □ <sup>19</sup>F □ <sup>31</sup>P □  
LOCK INTERNAL □ EXTERNAL □  
LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
SPIN RATE \_\_\_\_\_ rpm TEMP \_\_\_\_\_ °C

ACQUISITION  
SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_ Hz  
NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ sec  
PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_ μsec  
PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ sec  
DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_ kHz  
ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY  
SENS. ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_ sec  
WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ cm  
END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_ cm  
WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ cm  
END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ cm  
VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_ cm  
REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

**W** WILMAD GLASS CO., INC.  
U.S. Patent & Trademark Office  
Product No. 2-00020-01-0-A  
Printed in U.S.A. CHART NO. WCV-

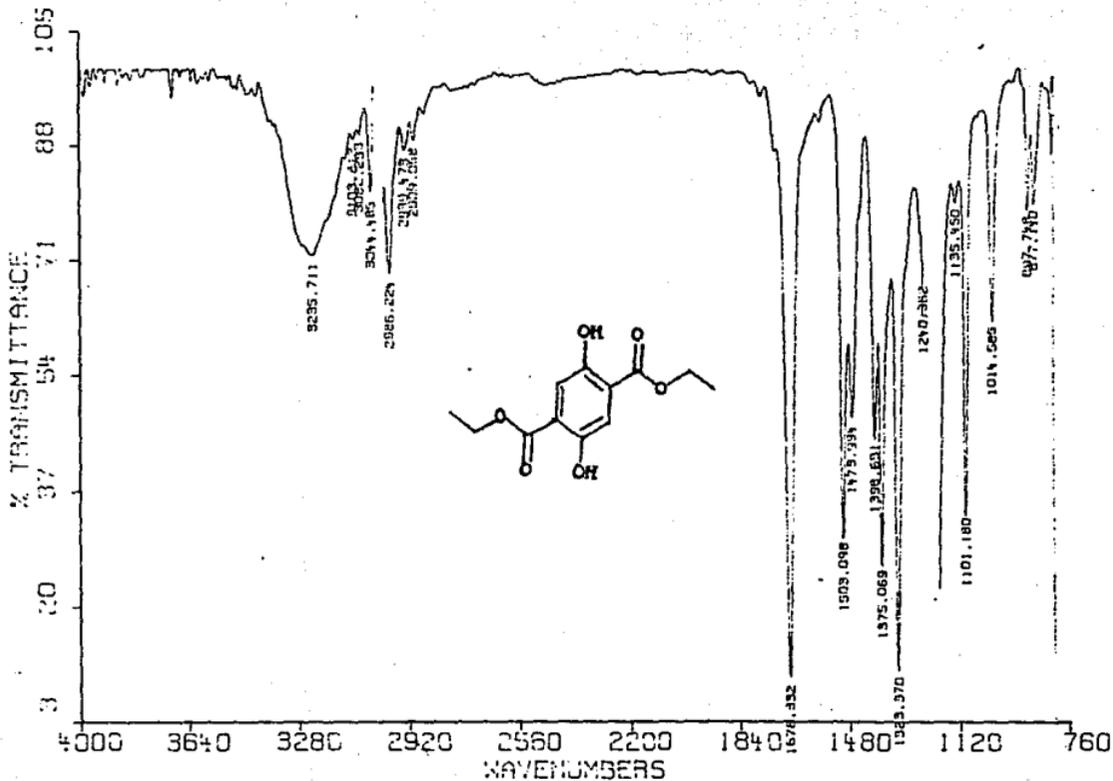
J.F. GARCIA

AP-03

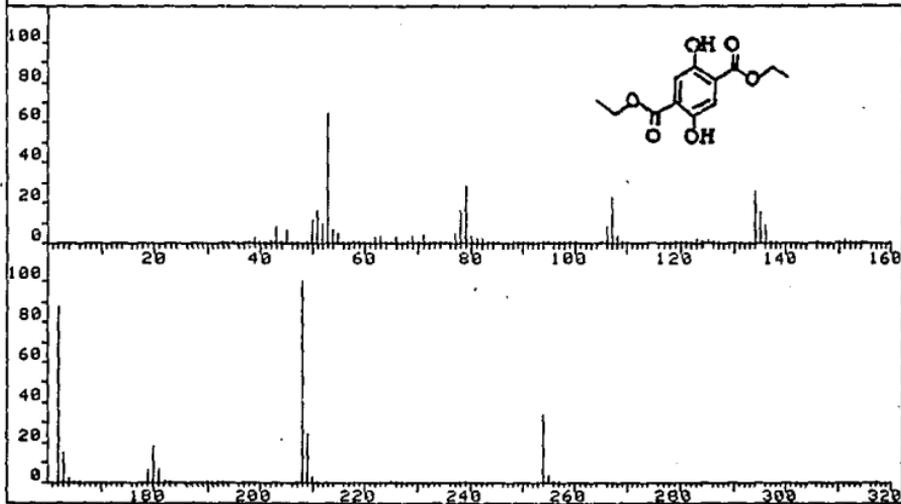
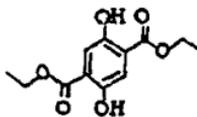
SCL/CHCL3

25.02.92

RMX

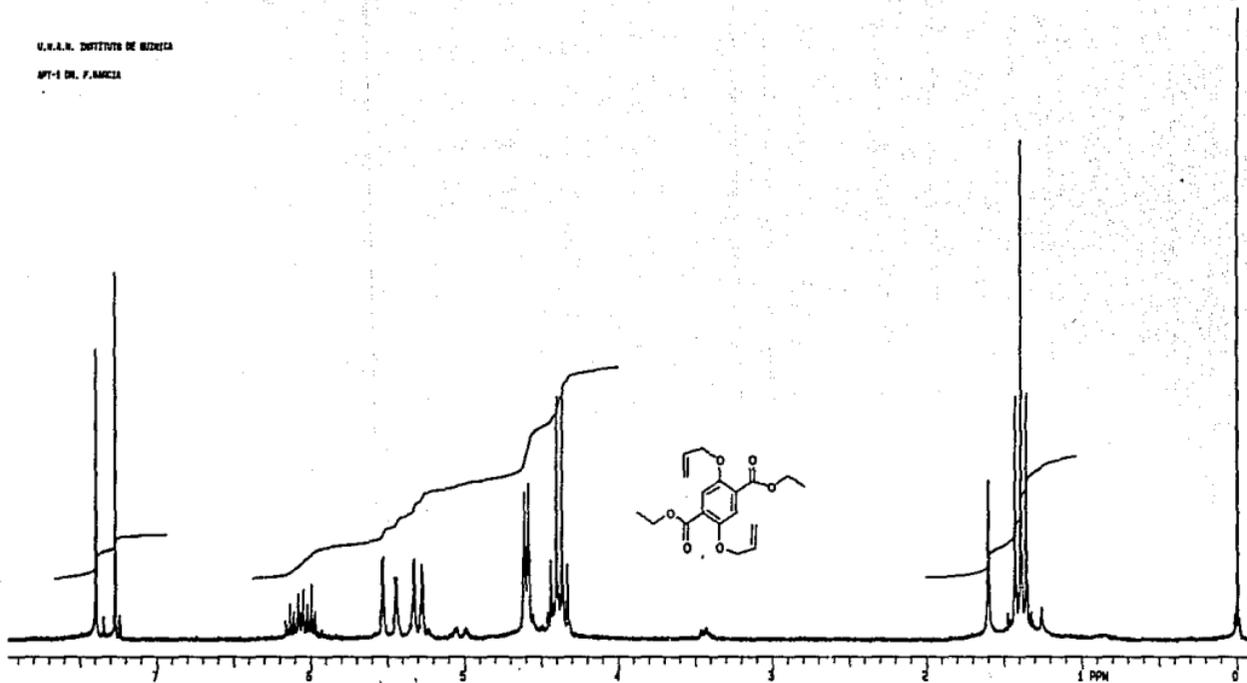


FRN 9158	SPECTRUM 125	RETENTION TIME 8.3
LARGST 4: 208.1, 108.8	162.0, 86.9	53.0, 64.1 254.1, 34.2
LAST 4: 255.1, 3.7	256.1, .7	257.1, .1 317.0, .1
		PAGE 1 Y = 1.00



U.S.N.S. ISTITUTO DI RICERCA

APT-1 DR. F. MARCIA



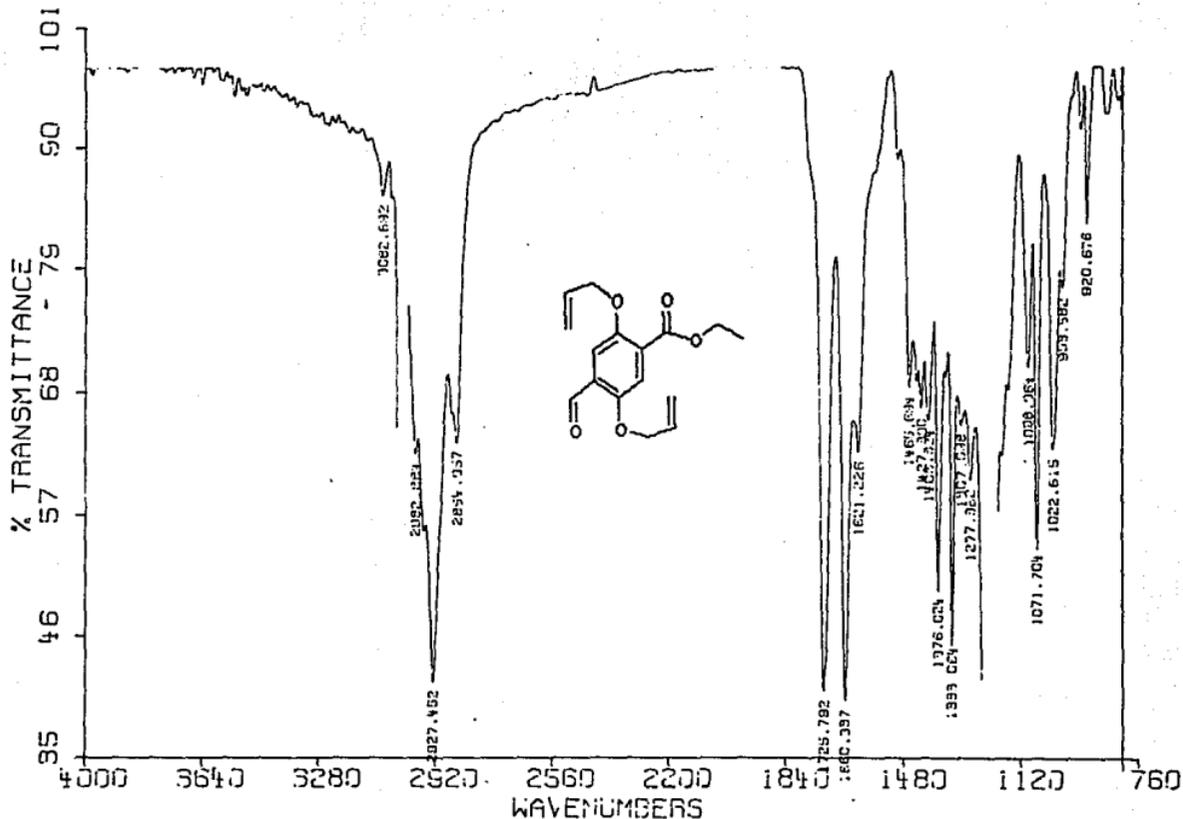
Dr. F. Garcia

APT-AC

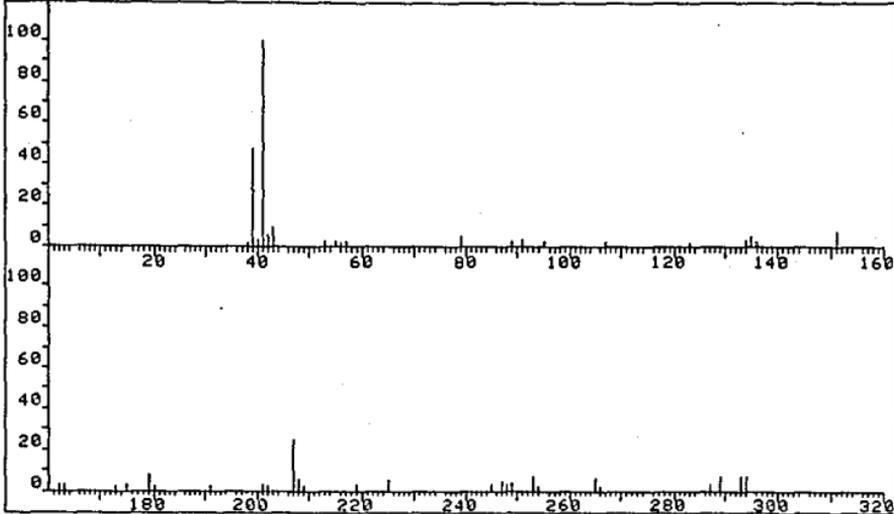
SOI/CHCl<sub>3</sub>

25/09/91

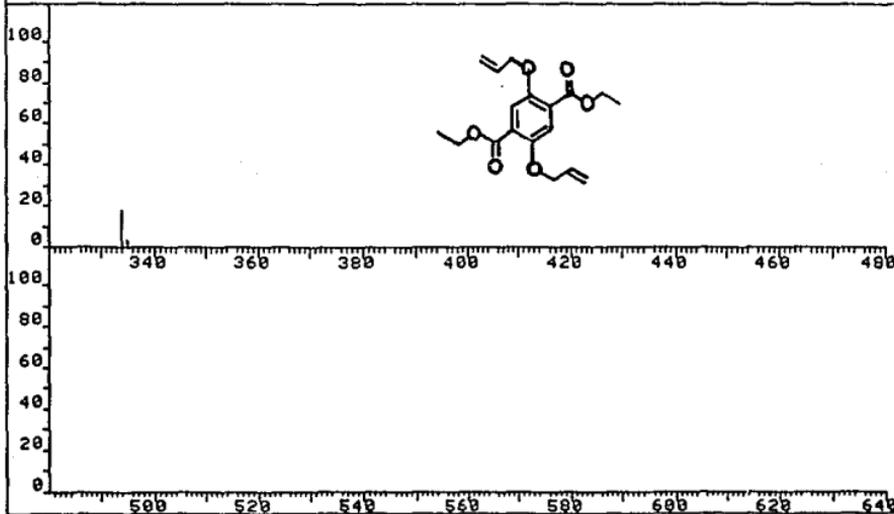
RPM

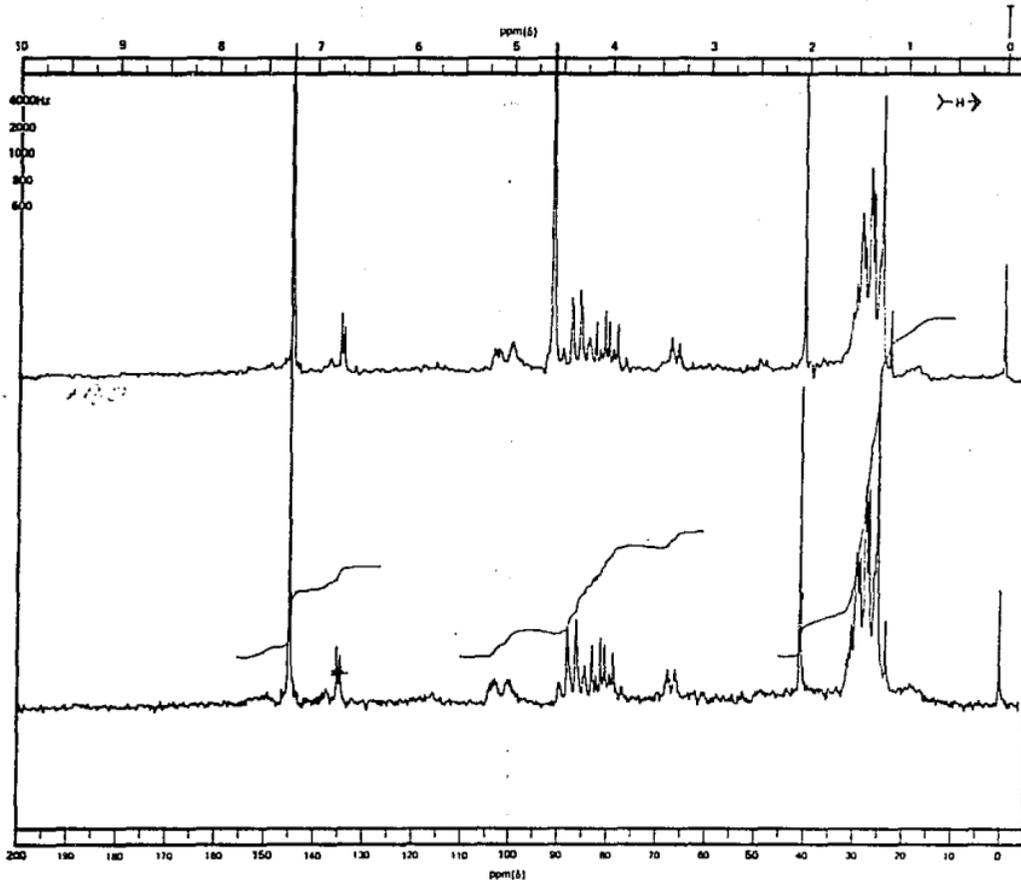


FRN 9090	SPECTRUM 30	RETENTION TIME 2.1
LARGST 4: 41.1, 100.0	39.1, 47.8	207.1, 24.4 334.2, 18.2
LAST 4: 293.1, 6.8	294.2, 7.2	334.2, 18.2 335.2, 3.1
		PAGE 1 Y = 1.00

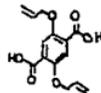


FRN 9090	SPECTRUM 30	RETENTION TIME 2.1
LARGST 4: 41.1, 100.0	39.1, 47.8	207.1, 24.4 334.2, 18.2
LAST 4: 293.1, 6.8	294.2, 7.2	334.2, 18.2 335.2, 3.1
		PAGE 2 Y = 1.00





CFT 20  
 SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_  
 TUBE OD: 5mm  8mm  16mm



NUCLEI: <sup>1</sup>H  <sup>13</sup>C  <sup>19</sup>F  <sup>31</sup>P   
 LOCK: INTERNAL  EXTERNAL   
 LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
 SPIN RATE \_\_\_\_\_ rpm TEMP \_\_\_\_\_

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_  
 NO OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_  $\mu$ s  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD  LOW FIELD   
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

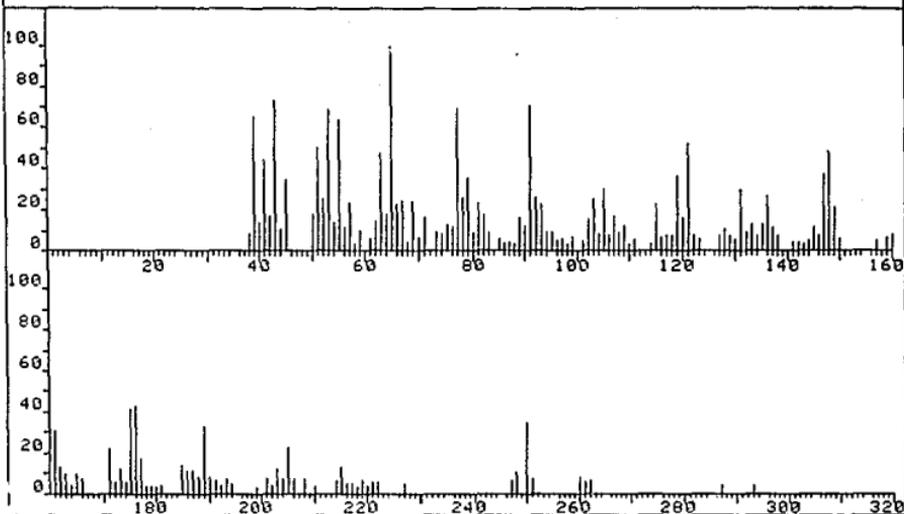
DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY  
 SENS ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_  
 REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

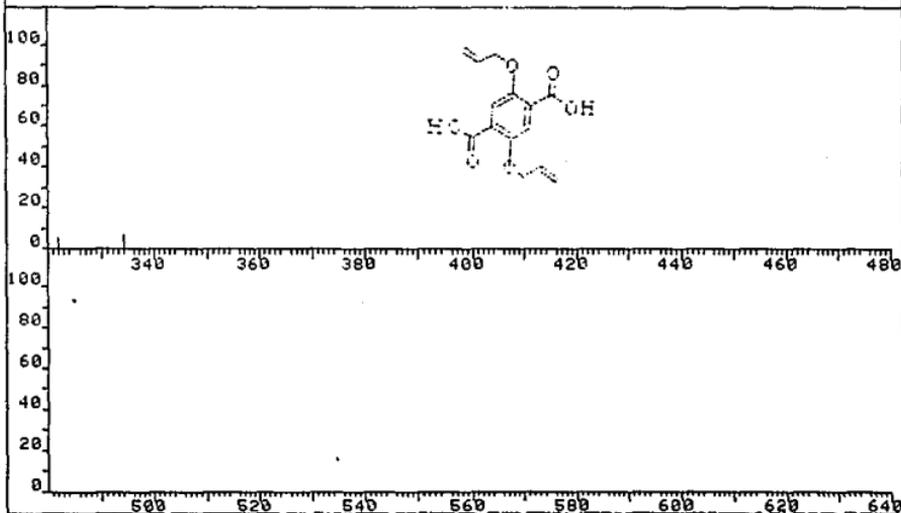
WILMAD GLASS CO., INC.  
 1175 W. 14TH ST. (MILWAUKEE)  
 MILWAUKEE, WISCONSIN 53233 U.S.A.  
 MADE IN U.S.A. CHART NO. WCV

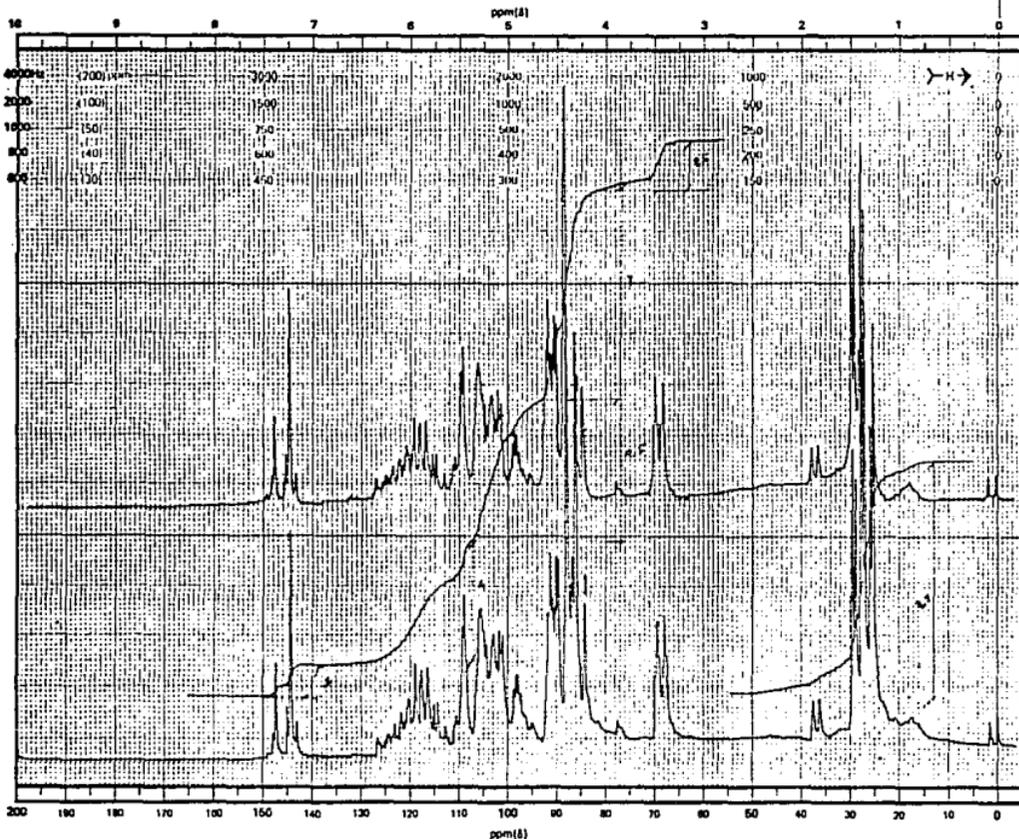


FRN 9065	SPECTRUM 4		RETENTION TIME .4	
LARGST 4:	64.9, 100.0	43.0, 72.9	91.0, 70.8	77.0, 69.8
LAST 4:	286.7, 4.1	292.7, 3.8	321.7, 5.2	333.8, 6.5
PAGE 1 Y = 1.00				

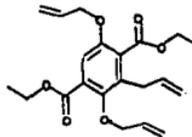


FRN 9065	SPECTRUM 4		RETENTION TIME .4	
LARGST 4:	64.9, 100.0	43.0, 72.9	91.0, 70.8	77.0, 69.8
LAST 4:	286.7, 4.1	292.7, 3.8	321.7, 5.2	333.8, 6.5
PAGE 2 Y = 1.00				





CFT-20  
 SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_  
 TUBE OD: 5mm  8mm  10mm



NUCLEI:  $^{13}C$   $^{15}N$   $^{19}F$   $^{31}P$  \_\_\_\_\_  
 LOCK INTERNAL EXTERNAL \_\_\_\_\_  
 LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
 SPIN RATE \_\_\_\_\_ rpm. TEMP \_\_\_\_\_

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (BW) \_\_\_\_\_  
 NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_  $\mu$ s  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_  $\mu$ s  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY  
 SENS. ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_  
 REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

**W** WELMAD GLASS CO., INC.  
 U.S. Patent Office Registered  
 BUENA VISTA, CALIF. U.S.A.  
 Printed in U.S.A.  $\phi$  400-00 CHART NO. WC-V

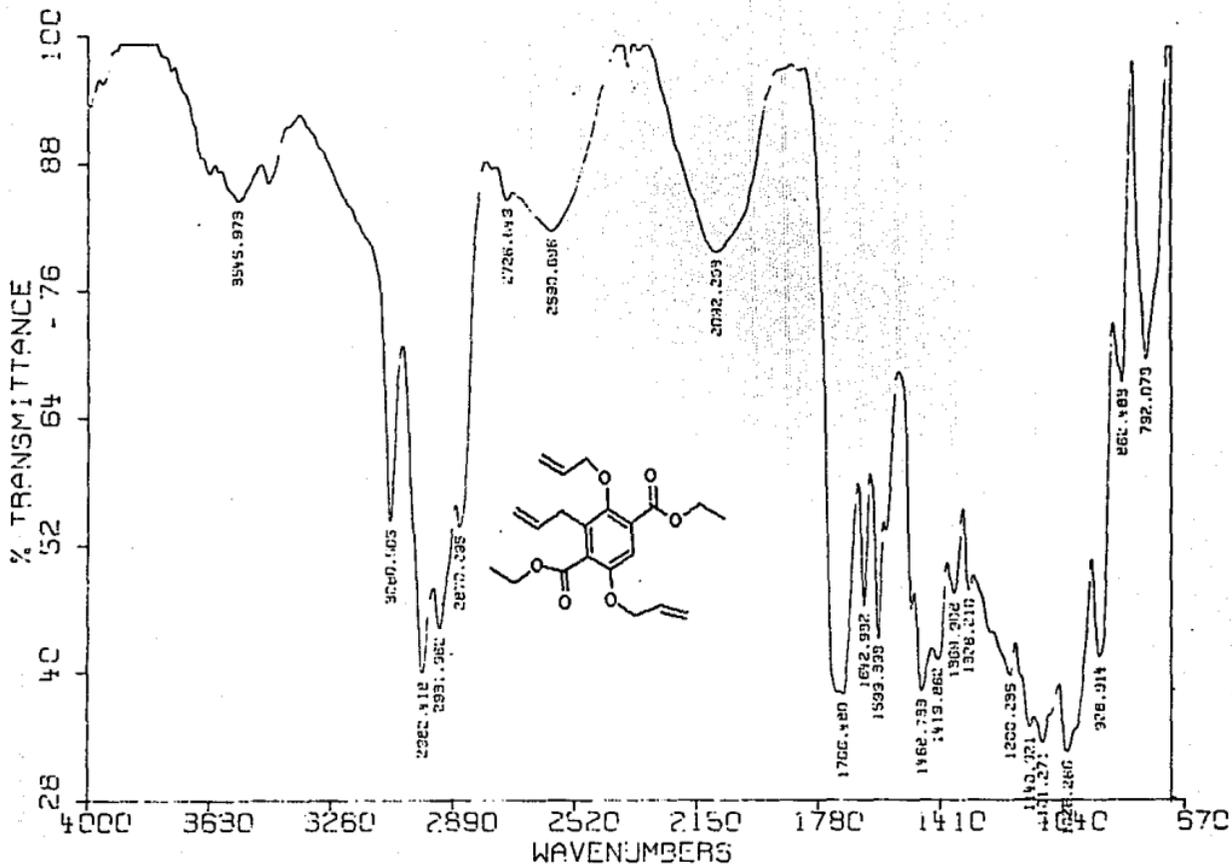
DR.F.GARCIA

AP-B2

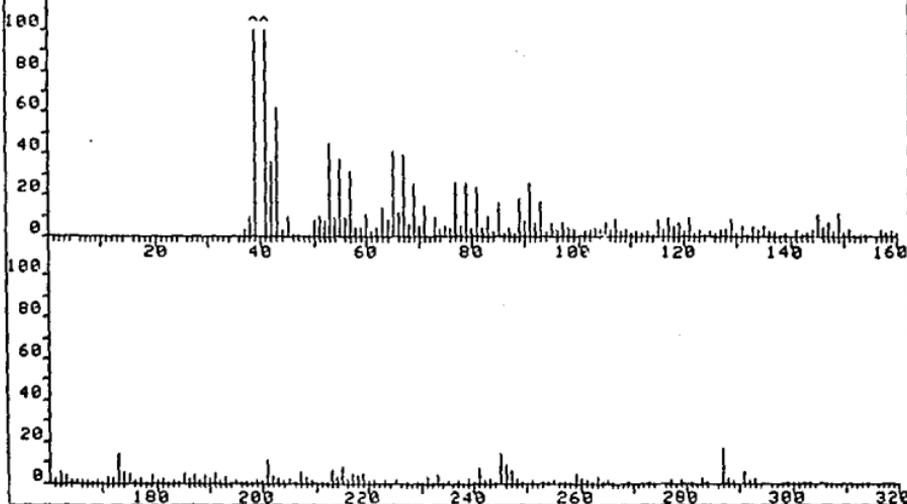
PELICULA

10/07/91

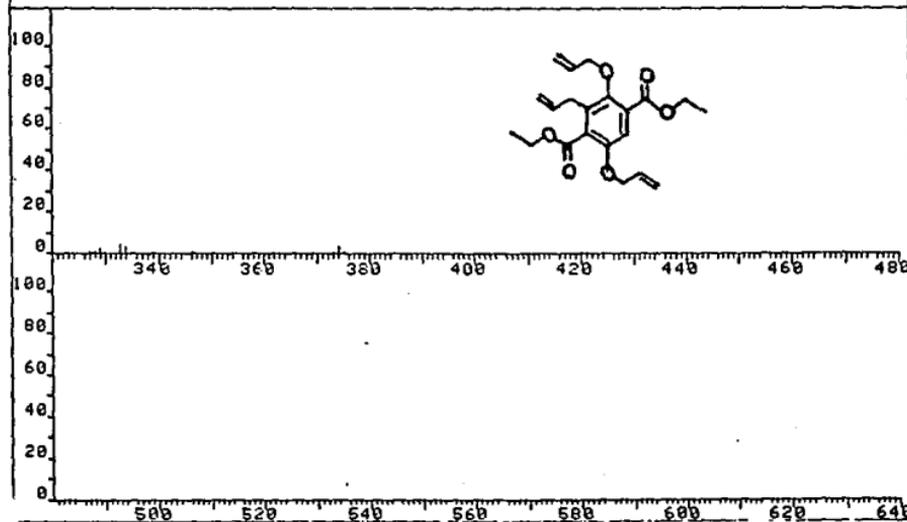
RPM

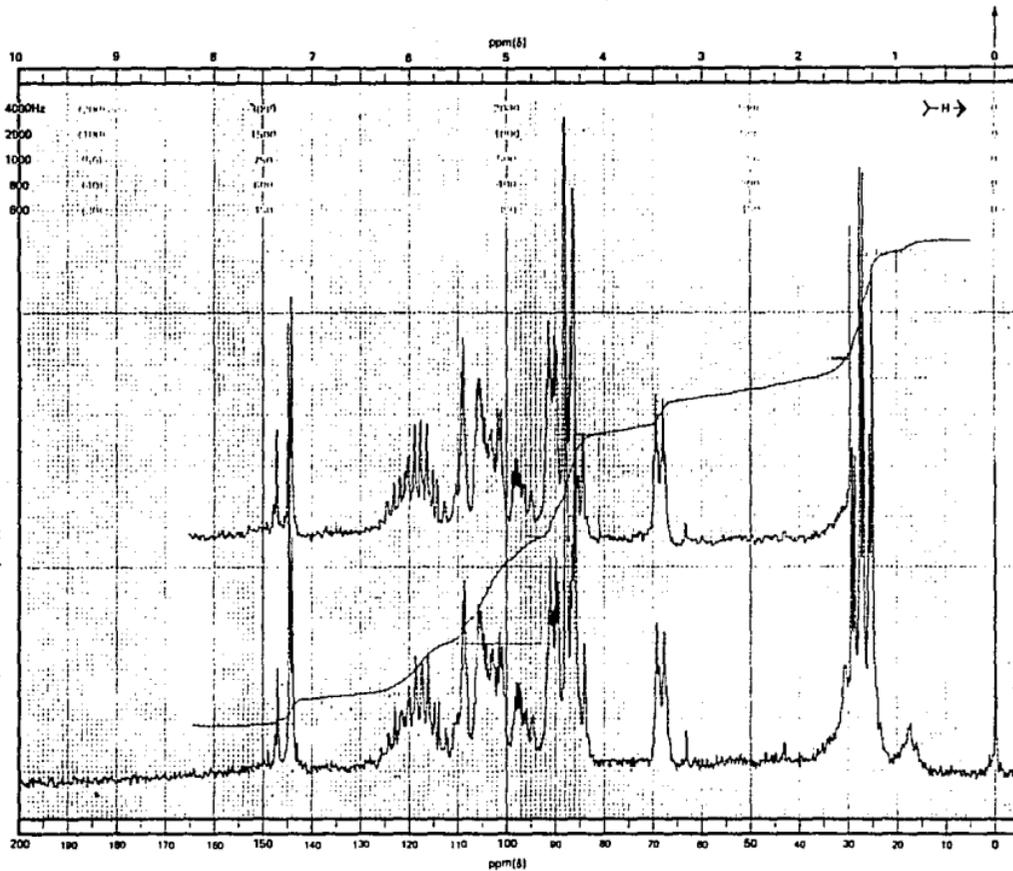


FRN 9049	SPECTRUM 37	RETENTION TIME 2.6
LARGST 4: 41.1, 100.0	39.0, 27.6	43.1, 7.8
LAST 4: 334.8, .1	346.0, .1	374.0, .4
		PAGE 37
		8.00

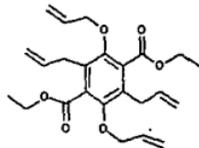


FRN 9049	SPECTRUM 37	RETENTION TIME 2.6
LARGST 4: 41.1, 100.0	39.0, 27.6	43.1, 7.8
LAST 4: 334.8, .1	346.0, .1	374.0, .4
		PAGE 2 Y = 8.00





CFT-20  
SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
SAMPLE \_\_\_\_\_  
TUBE OD: 5mm  8mm  10mm



NUCLEI:  $^1\text{H}$    $^{13}\text{C}$    $^{19}\text{F}$    $^{31}\text{P}$    
LOCK: INTERNAL  EXTERNAL   
LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
SPIN RATE \_\_\_\_\_ rpm TEMP.  $^{\circ}\text{C}$  \_\_\_\_\_

ACQUISITION  
SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_ Hz  
NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ min.  
PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_  $\mu$ sec.  
PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ min.  
DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

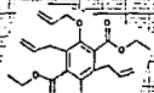
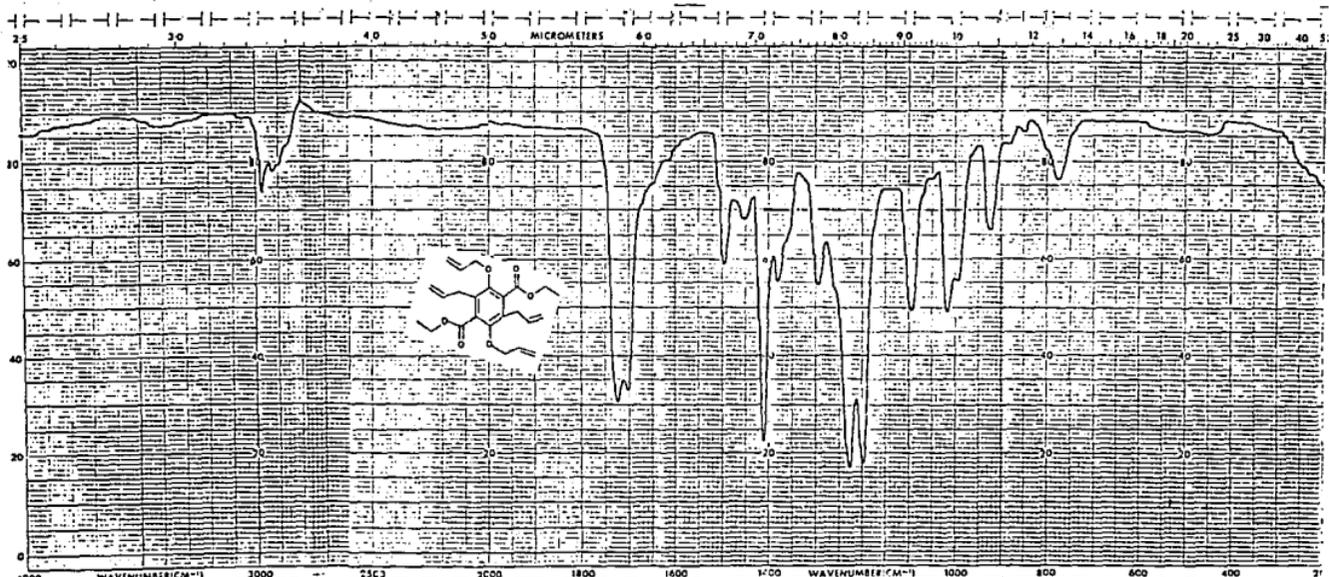
TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_ MHz  
ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY  
SENS. ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_ min.  
WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ Hz  
END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_ Hz  
WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ Hz  
END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ Hz  
VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_ min.  
REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

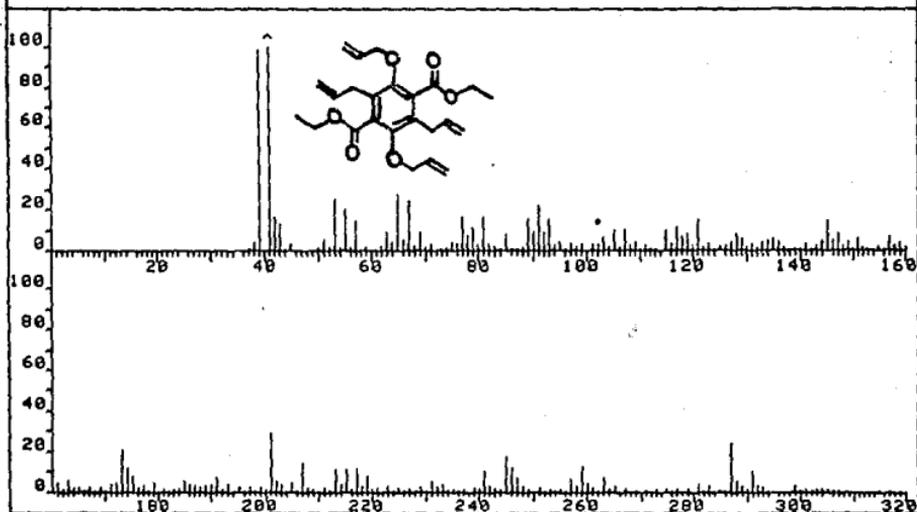
**W** WILMAD GLASS CO., INC.  
U.S. Patent 4,024,000  
BUENA VISTA, N.J. 07001 U.S.A.

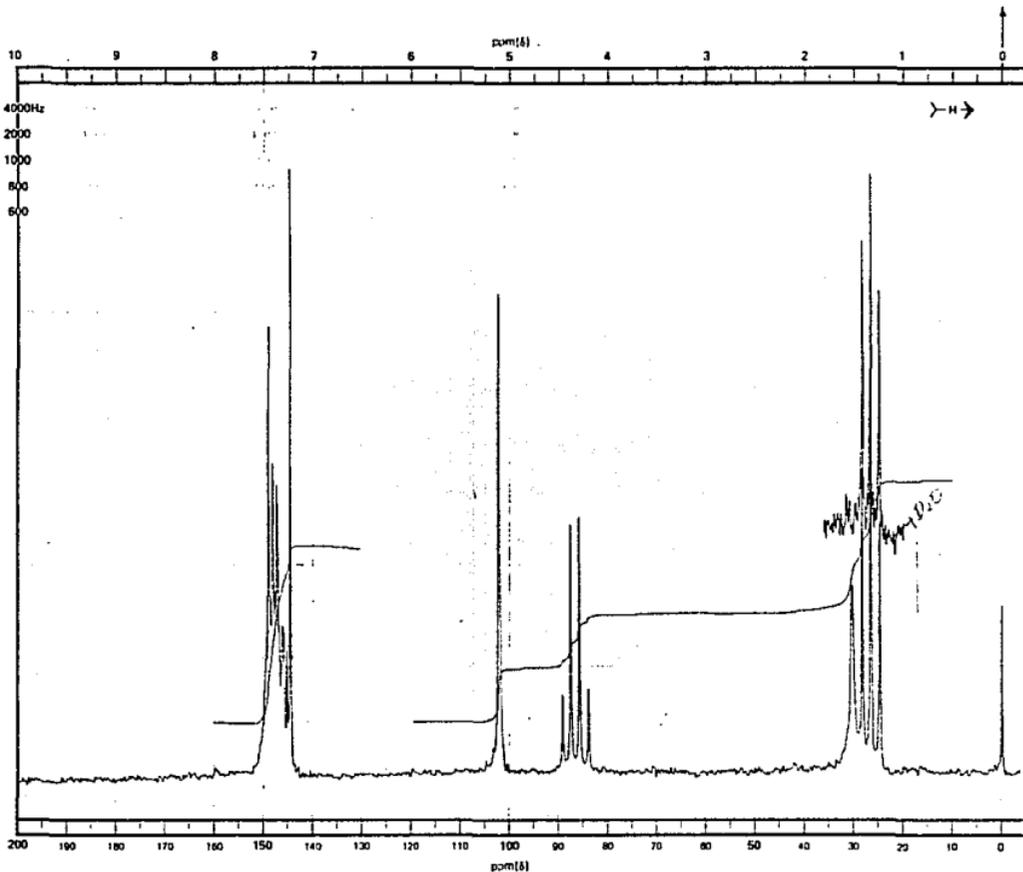
Printed in U.S.A. CHART NO. WCV-20



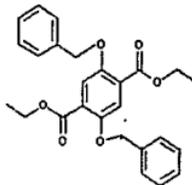
SAMPLE		REMARKS		ADVENT		ABSCISSA		SCAN TIME		ORDINATE		PREPARED BY	
CONCN				CONCENTRATION		EXP. SCAN		EXPANSION		EXPANSION		CHART NO. 283 1331	
				CELL PATH		HIGH LIMIT		SUPPRESSION		SINGLE BEAM		OPERATOR	
				REFERENCE		LOW LIMIT		TIME DRIVE		PER SAMPLE CHOPPER		DATE	

FRN 9000	SPECTRUM 94	RETENTION TIME 6.3
LARGST 4: 41.1, 100.0	39.1, 24.5	201.2, 7.1 65.2, 6.9
LAST 4: 376.5, .1	386.4, .3	387.5, .2 414.4, .3
		PAGE 1 Y = 4.00





CFT-20  
 SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_  
 SAMPLE \_\_\_\_\_  
 TUBE OD: 5mm  8mm  10mm



NUCLEI:  $^1\text{H}$    $^{13}\text{C}$    $^{19}\text{F}$    $^{31}\text{P}$    
 LOCK INTERNAL  EXTERNAL   
 LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_  
 SPIN RATE \_\_\_\_\_ rps. TEMP \_\_\_\_\_  $^{\circ}\text{C}$

ACQUISITION  
 SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_ Hz  
 NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_  
 ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ sec.  
 PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_  $\mu$  sec.  
 PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ sec.  
 DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

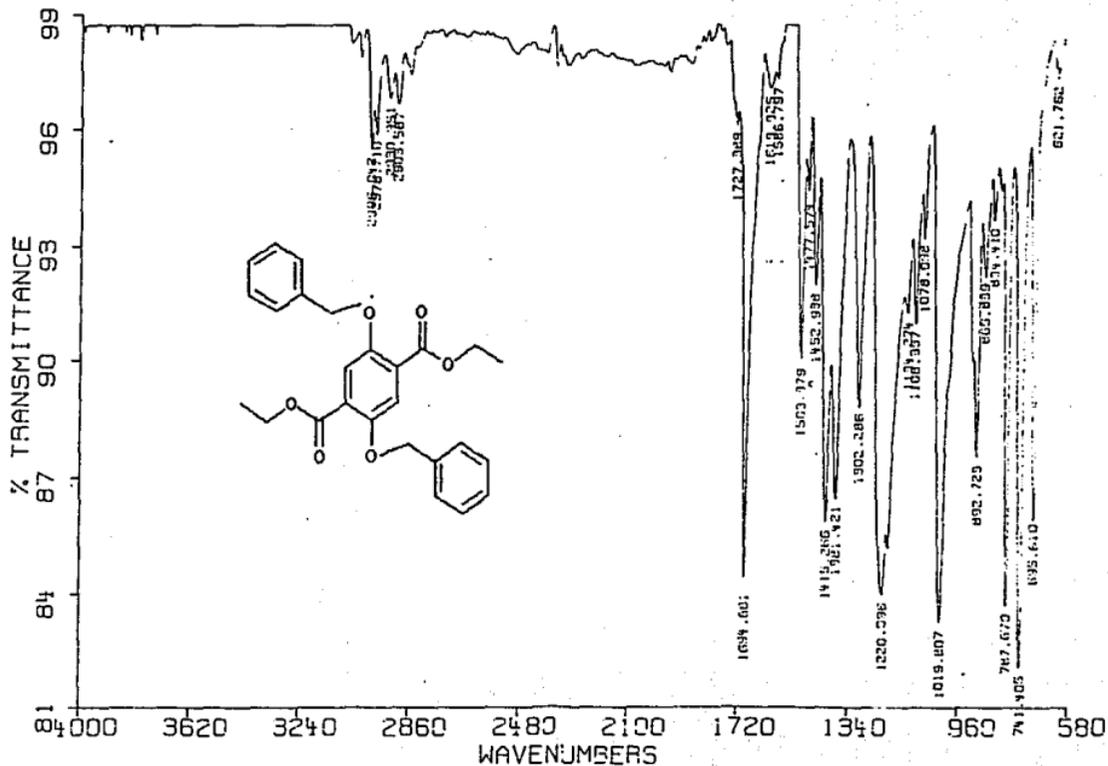
TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_  
 HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_  
 RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_  
 DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_  
 NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_ MHz  
 ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

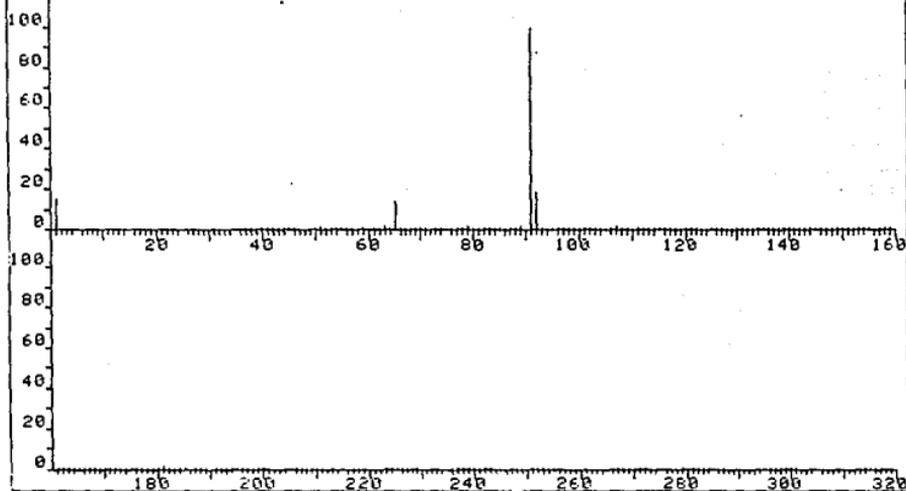
DISPLAY  
 SENS. ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_ sec.  
 WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_  
 WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ Hz  
 END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ Hz  
 VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_ Hz  
 REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

**W** WILMAD GLASS CO., INC.  
 115 W. Howard St. and Oak Street  
 DURHAM, N. C. 27701 U.S.A.

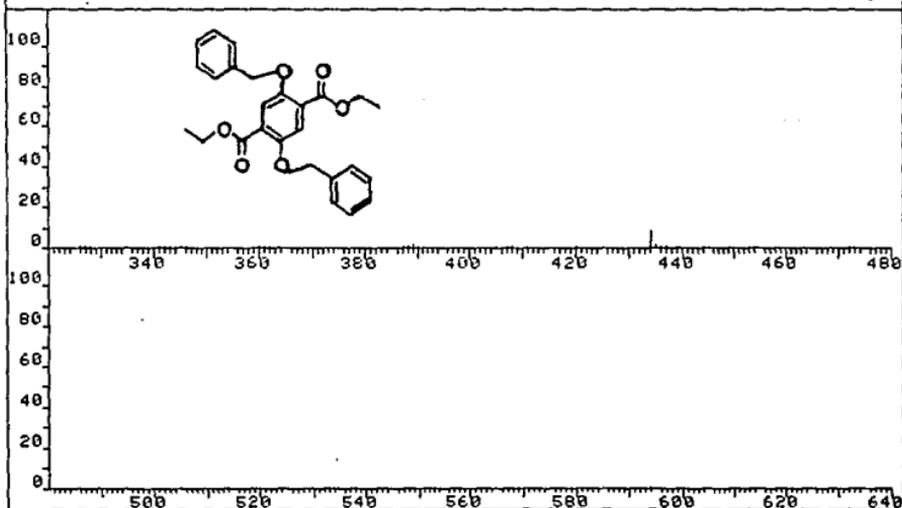
Printed in U.S.A.    CHART NO. WCV-20



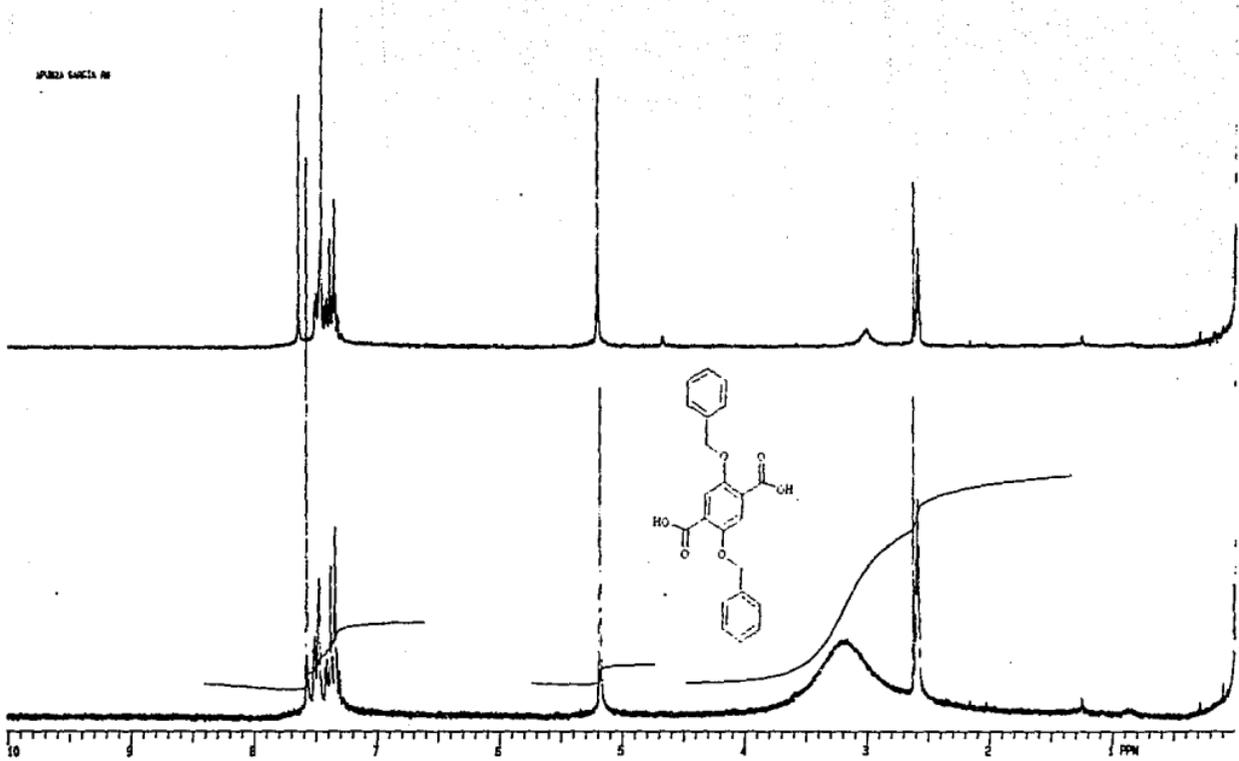
FRN	9088	SPECTRUM	45	RETENTION TIME	3.1
LARGST 4:	90.9, 100.0	92.1, 18.7	.8, 15.7	65.1, 14.1	
LAST 4:	434.1, 8.2	435.0, 1.7	436.1, .4	437.8, .8	PAGE 1 Y = 1.00



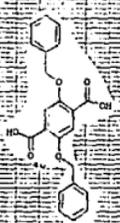
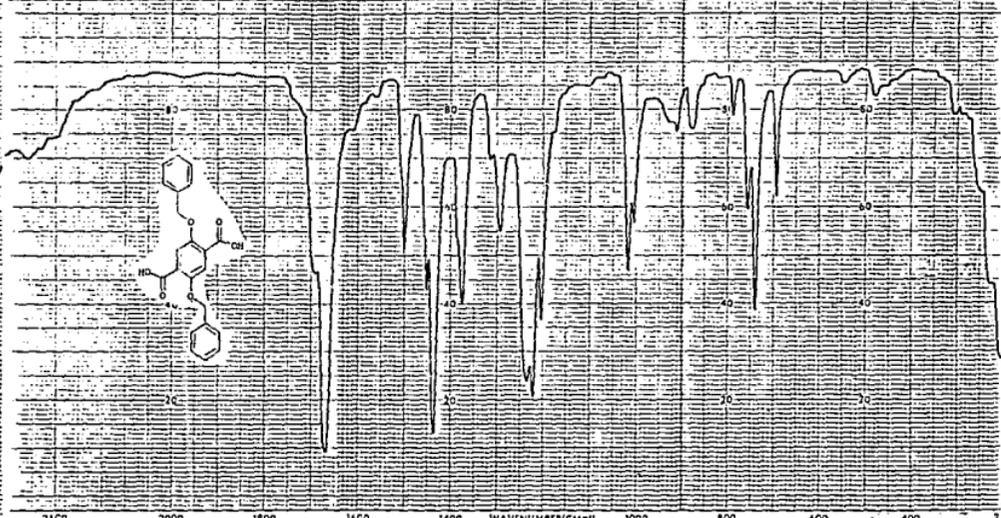
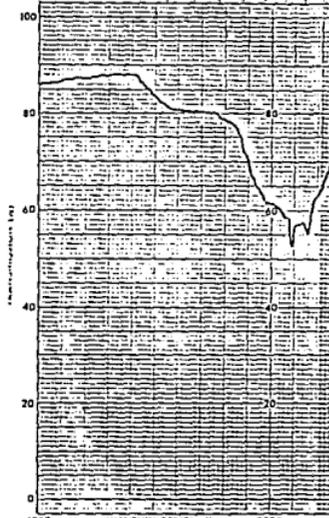
FRN	9088	SPECTRUM	45	RETENTION TIME	3.1
LARGST 4:	90.9, 100.0	92.1, 18.7	.8, 15.7	65.1, 14.1	
LAST 4:	434.1, 8.2	435.0, 1.7	436.1, .4	437.8, .8	PAGE 2 Y = 1.00



SPINZA 64015 76



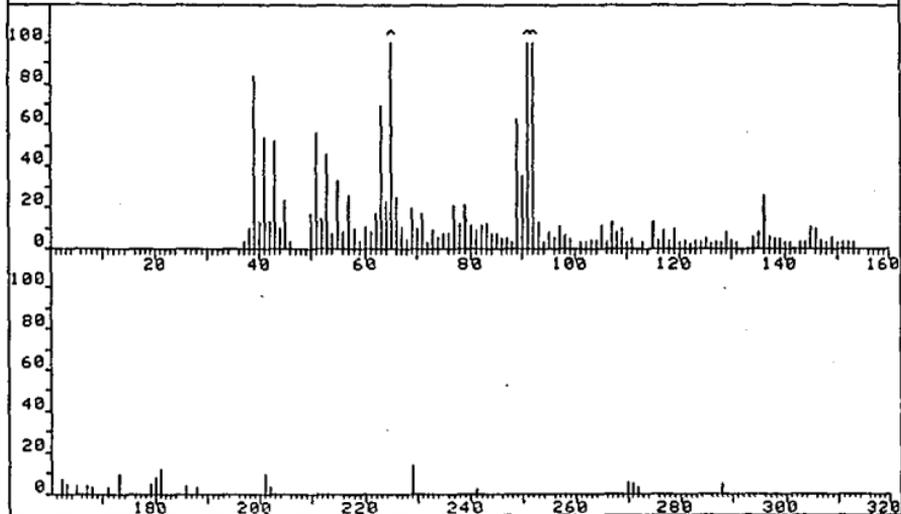
WAVENUMBER (CM<sup>-1</sup>) 4000 3000 2500 2000 1800 1600 1400 1000 800 600 400 2



SAMPLE	REMARKS

CONCENTRATION	ABSCISSA	SCAN TIME	EXPANSION	ORDINATE	PERFORMER-ELMERS*
					CHART NO. 231-1231
CELL PATH	HIGH LIMIT	RESPONSE	SINGLE BEAM	OPERATOR	DATE
REFERENCE	LOW LIMIT	SPLIT PROGRAM	PER SAMPLE CHOPPER	REF NO.	

FRN 9289	SPECTRUM 66		RETENTION TIME 4.6	
LARGST 4:	91.2, 100.0	65.2, 9.5	92.2, 8.2	39.1, 2.6
LAST 4:	378.5, 1.5	379.6, .5	380.5, .1	468.7, .1
			PAGE 1 Y = 32.00	



FRN 9289	SPECTRUM 66		RETENTION TIME 4.5	
LARGST 4:	91.2, 100.0	65.2, 9.5	92.2, 8.2	39.1, 2.6
LAST 4:	378.5, 1.5	379.6, .5	380.5, .1	468.7, .1
			PAGE 2 Y = 32.00	

