

Nº 101
265



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE NITRO-OXIRANOS
SUSTITUIDOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:
NORMA MEJIA PINEDA

México, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



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.

* C O N T E N I D O *

- I).- INTRODUCCION.
- II).- DISCUSION TEORICA.
- III).- FORMULAS Y ESQUEMAS.
- IV).- PARTE EXPERIMENTAL.
- V).- ESPECTROGRAMAS.
- VI).- RESUMEN.
- VII).- NOTAS ACLARATORIAS.
- VIII).- BIBLIOGRAFIA.

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

Los nitro-compuestos orgánicos son muy importantes ya que pueden usarse como tales, por ejemplo el T.N.T. (trinitro-tolueno), o dar por reducción otros compuestos, entre éstos, las aminas son las más usuales, aunque los grupo nitro pueden también reducirse a hidroxilaminas y de éstas pasar a nitroso compuestos, ya que éstos no pueden prepararse directamente a partir de los nitro-derivados debido a que el grupo nitroso se reduce más fácilmente que el grupo nitro, reduciéndose el compuesto nitroso antes de que acabe la reducción del nitro-compuesto de partida.

Hay tres grupos principales de nitro-compuestos: las nitro-parafinas o nitro-alcanos, los compuestos aromáticos nitrados directamente en el anillo, y los arenos nitrados en la cadena.

En nuestro caso, las nitro-parafinas se utilizaron como reactivos para obtener nitro-compuestos no saturados, en particular arenos. Víctor Meyer preparó por primera vez nitro-alcanos al calentar yoduros de alquilo con nitrito de plata. Este método tiene dos inconvenientes que son, por una parte, lo caro del reactivo, ya que el nitrito de plata es alrededor de veinte veces más caro que el nitrito de potasio, por otra parte, además del nitro-alcano se forma también el nitrito de alquilo correspondiente. Kolbe preparó nitrometano partiendo de ácido cloro-acético y nitrito de potasio. El ácido nitro-acético formado no se aísla, sino que se descompone en nitrometano y bióxido de carbono. El nitroetano se prepara a partir de ácido α -bromo-propiónico y nitrito de potasio. Estas nitro-parafinas fueron

utilizadas como se indica en la parte teórica.

Los nitro-compuestos aromáticos han sido ampliamente estudiados. Algunos pueden obtenerse mediante síntesis directa, es decir, simple nitración, mientras que otros se preparan por vía indirecta. Por ejemplo el 1,3,5 trinitro-benceno se prepara a partir de tolueno, vía 2,4,6-trinitro-tolueno, oxidación de éste a ácido 2,4,6-trinitro-benzoico, y finalmente descarboxilación a 1,3,5-trinitro-benceno. En las industrias de explosivos se han hecho estudios minuciosos sobre la obtención de los diferentes isómeros polinitrados. Aparte de la escasa reactividad que presenta un compuesto, por ejemplo el benceno para obtener 1,3,5-trinitro-benceno, existe el problema de la orientación cuando se quieren obtener los isómeros que no resultan de una nitración directa. En estos casos también se impone la síntesis indirecta de los compuestos deseados.

Otro problema que se presenta es la nitración de compuestos que poseen de antemano grupos sensibles al reactivo nitrante o que dan lugar a la formación de coproductos indeseables, debido tanto a que disminuye el rendimiento de reacción, como sobre todo a la dificultad de eliminar dichos acompañantes y poder obtener puro el compuesto nitrado deseado. Un ejemplo de lo antes citado es la nitración de alquil-aril-cetonas.

En nuestro caso se llevó a cabo el estudio experimental de nitrar acetoveratróna. Se escogió como reactivo el nitrato de acetilo ya que resultó ser un agente quimioselectivo al nitrar otras cetonas aromáticas en investigaciones anteriores en este

laboratorio. Esta ventaja se debe a que el nitrato de acetilo es un reactivo más suave que el ácido nítrico.

También se llevó a cabo la preparación de arenos nitrados, ya sea sólo en la cadena, o en la cadena y en el anillo. Este tipo de compuestos tiene el interés de ser precursores de compuestos orgánicos más complejos cuya preparación se indica en la parte teórica.

En algunos casos se hizo directamente el estudio espectroscópico de la mezcla de reacción, con el fin de saber su composición. En la mayoría de los casos se determinó la espectroscopía (infrarrojo y resonancia magnética protónica) solamente de los compuestos purificados, para comprobar su estructura y su pureza. Con el fin de correr el menor número posible de espectros de resonancia, se encontró la manera de detectar mediante reacciones a la gota aquellos compuestos susceptibles de ser identificados mediante esta técnica, especialmente en mezclas de reacción.

* D I S C U S I O N T E O R I C A *

Habiendo encontrado que el nitrato de acetilo es un reactivo altamente quimioselectivo en la nitración de cetonas aromáticas no bencénicas¹, siendo superiores tanto el rendimiento como la pureza de los productos obtenidos, en comparación al método usual de emplear ácido nítrico, ya sea solo o en combinación con ácido sulfúrico o con ácido acético, se consideró de interés ensayar el uso del nitrato de acetilo en cetonas bencénicas.

Se hizo una revisión bibliográfica sobre la nitración de cetonas aromáticas. Se encontró² que en los múltiples ejemplos citados se emplea ácido nítrico concentrado o ácido nítrico fumante como agentes nitrantes, sin mencionar el empleo de nitrato de acetilo. En Chemical Abstracts³ se hace referencia a otro método de preparación de cetonas nitro-aromáticas en el que se parte de un nitrobenzaldehído, el cual al hacerlo reaccionar con un reactivo de Grignard se introduce el grupo que transformará al aldehído en un alcohol secundario, el cual por oxidación con trióxido de cromo en ácido acético conduce a la cetona nitro-aromática.

Por lo anterior, se hicieron experimentos de nitrar con nitrato de acetilo la acetoveratrona (3,4-dimetoxi-acetofenona), I. Para efectos de comparación se determinó la espectroscopía de la sustancia de partida. Es de hacer notar que los espectros infrarrojos de la acetoveratrona determinados en pastilla de KBr y en película difieren bastante entre sí, tanto en la posición de las bandas como en la intensidad de las mismas. En pastilla la banda de carbonilo se localiza en 1660, en tanto que en pelí-

cula ésta aparece en 1670 cm^{-1} . En su espectro de resonancia magnética protónica (en CDCl_3) las señales del sistema ABX (anillo aromático) aparecen parcialmente superpuestas, por lo cual se determinó el espectro en C_6D_6 , encontrando señales sencillas en 2.22 (CH_3), 3.29 (OCH_3) y 3.32 ppm (OCH_3). El sistema ABX origina las siguientes líneas: 6.40, d, $J=8.4\text{ Hz}$ (H-5); 7.27, dd, $J=8.4$ y $J=1.8\text{ Hz}$, (H-6); y 7.54 ppm, d, $J=1.8\text{ Hz}$ (H-2).

Cuando se hizo reaccionar la acetoveratróna con nitrato de acetilo a temperatura ambiente, se obtuvo un sólido amarillo con p.f. $137.5\text{-}138.5^\circ$. Su espectro IR muestra una banda de carbonilo en 1695 cm^{-1} . Su espectro de RMP indica que se trata de una mezcla, ya que en la zona de protones aromáticos se observa, además de las dos señales propias de la 6-nitro-acetoveratróna, II, una tercera señal, cuya integración relativa es de 1 a 4. El producto acompañante se identificó como 4,5-dinitroveratrol, III, y se encuentra en una proporción de 20%. Este compuesto, por ser simétrico, presenta una sola señal para sus dos protones aromáticos. Los desplazamientos químicos se comprobaron al determinar el espectro del 4,5-dinitroveratrol preparado por una ruta sintética conocida, como se indica más adelante.

Por el resultado anterior, se ve que además del producto esperado, la 6-nitro-acetoveratróna, hay una nitración en el carbono ipso, es decir, se sustituye el grupo acetilo por un grupo nitro en el compuesto II.

Con el fin de evitar la doble nitración se llevó a cabo otro experimento, con 3 variantes, que fueron: 1) utilizar un

baño de hielo-agua-sal, en vez de hielo-agua; 2) a la acetoveratróna, ahora disuelta en ácido acético y enfriada en la mezcla anterior, se le agregó en porciones la mezcla nitrante, de manera que ésta no estuviera en exceso desde el principio y 3) sólo se agregó el 70% de la cantidad de mezcla nitrante usada en el primer experimento.

El producto crudo obtenido (p.f. 119-129°) se analizó directamente. El espectro de RMP de esta mezcla indica que el producto principal es 6-nitro-acetoveratróna con algo de acetoveratróna original. Habiendo quedado en este experimento acetoveratróna sin reaccionar, se llevó a cabo otro en el cual se invirtió el orden de adición de los reactivos. En este caso, después de una cristalización de etanol, se obtuvieron agujas amarillas con p.f. 133-134°, cuya espectroscopía indica que se trata de la nitro-cetona II, pura. En el infrarrojo absorbe en 1680 cm^{-1} (C=O). Su espectro de RMP muestra señales sencillas en 2.45 (CH₃), 3.97 (2 OCH₃), 6.73 (H-2) y 7.57 (H-5). Es de hacer notar que la señal de H-2 muestra un corrimiento diamagnético, ya que en la acetoveratróna la señal se localiza en 7.54 ppm. El modelo molecular indica que en el rotámero con menor repulsión electrónica (oxígenos alejados), el metilo no tiene giro libre debido a impedimento estérico con los oxígenos del grupo nitro. Por tanto el carbonilo pierde coplanaridad con el anillo aromático. Esto se confirma ya que H-2 presenta el mismo desplazamiento químico observado para H-6 en el 2,4,5-trimetoxi-tolueno⁴, en donde este desplazamiento corresponde a un pro

tón entre metoxilo y metilo, no entre metoxilo y metil cetona. A diferencia de la metil-cetona nitrada, en el 6-nitro-veratraldehído, IV, los hidrógenos aislados dan lugar a señales sencillas, bastante próximas, en 7.35 y 7.55 ppm, como se indica más adelante.

Que el acompañante en el primer experimento de nitración antes citado es el 4,5-dinitro-veratrol, III, se comprobó al preparar éste a partir de 4-nitro-veratrol⁵, V.

El 4-nitroveratrol, obtenido a partir de veratrol⁶, muestra en su espectro IR una banda intensa en 1500 cm^{-1} (NO_2 , tensión asimétrica) y otra en 1348 cm^{-1} (NO_2 , tensión simétrica). Compárese⁷. En su espectro de RMP hay picos intensos en 3.94 y 3.96 ppm (2 OCH_3). El sistema ABX origina las siguientes señales: 6.87, d, $J=9$ (H-6); 7.68, d, $J=2.5$ (H-3); y 7.85, dd, $J=9$ y $J=2.5$ Hz (H-5).

El 4,5 -dinitro-veratrol, obtenido a partir del compuesto anterior y ácido nítrico fumante, muestra en su espectro IR una banda ancha e intensa en 1505 cm^{-1} (tensión NO_2 asimétrica) y bandas agudas, bastante intensas, en 1318 y 1358 cm^{-1} (tensión NO_2 simétrica). Compárese⁷. Su espectro de RMP muestra señales sencillas en 4.02 y 7.31 ppm (integración 3 a 1).

Se ha descrito que el o-dinitrobenceno da color violeta con hidroquinona o con pirogalol, en medio alcalino⁸. Se consideró de interés ensayar estas reacciones de coloración con el 4,5 dinitroveratrol ya que, además de tener dos grupos nitro en orto, tiene dos metoxilos. Se observó que con hidroquinona da

color rojo intenso, siendo la coloración desarrollada mucho más intensa al emplear pirogalol. La mezcla de 80% de 6-nitro-acetoveratrón y 20% de 4,5-dinitroveratrol, obtenida en el primer experimento de nitración, también dió reacción positiva.

Se preparó 6-nitro-veratraldehido^{9,10} tanto para comparación espectroscópica (RMP) como para síntesis posteriores. Este compuesto absorbe en el infrarrojo en 1675 cm^{-1} (C=O). Su espectro de RMP muestra cuatro señales sencillas: 4.00 (2 OCH₃); 7.35 (H-2); 7.55 (H-5) y 10.42 (CHO). Cuando se intentó hacer reaccionar el 6-nitro-veratraldehido con nitrometano en ácido acético y acetato de amonio como catalizador, a 0° durante dos días, se obtuvo una mezcla compleja. Se ha descrito en la bibliografía¹¹ que los o-nitro-aldehidos aromáticos no dan directamente el o-nitro-nitroestireno, quedando la reacción en la primera etapa de condensación, es decir, la formación del alcohol benecílico. Una ruta alterna es condensar el aldehido aromático con nitrometano y el nitro-estireno así obtenido nitrarlo empleando ácido nítrico fumante. El 3,4-dimetoxi- β -nitro-estireno, VI, obtenido al hacer reaccionar veratraldehido, acetato de amonio, nitrometano y ácido acético¹², presenta en el IR una banda bastante intensa en 1320 cm^{-1} (tensión NO₂ simétrica). Su espectro de RMP muestra señales intensas en 3.87 y 3.92 (2 OCH₃). El sistema ABX, originado por los protones aromáticos, da origen a las siguientes señales: 6.84, d, J_{orto}=8.5 (H-5); 6.95, d, J_{meta}=2 (H-2); 7.11 ppm, dd, J_{orto}=8.5 y J_{meta}=2 Hz (H-6). Los hidrógenos vinílicos originan dobletes en 7.45 (H- β) y 7.88

(H- α), ambos con $J=13.5$ Hz.

La nitración del nitro-estireno anterior, VI, con ácido nítrico fumante, compárese^{13,14}, dió el 4,5-dimetoxi-2, β -dinitro-estireno, VII. Su espectro IR presenta una banda muy intensa en 1510 cm^{-1} (tensión asimétrica en NO_2 aromático) y bandas bastante intensas en 1340 y 1310 cm^{-1} (tensión simétrica en NO_2 aromático). En su espectro de RMP los metoxilos originan picos casi coincidentes en 3.98 y 4.01 ppm. Los hidrógenos aromáticos aislados originan señales sencillas en 6.87 (H-6) y 7.67 ppm (H-3). Los hidrógenos vinílicos dan dobletes en 7.35 (H- β) y 8.54 ppm (H- α) ambos con $J=13.5$ Hz. Nótese el corrimiento para magnético de 0.66 ppm que muestra la señal de H- α debido al grupo nitro en orto a la cadena.

Los β -nitro-estirenos son versátiles ya que la cadena puede transformarse a la fenil-acetona correspondiente¹⁵ si hay metilo en β , o en la oxima de un fenil-acetaldehído¹⁶, o reducirse selectivamente la doble ligadura del estireno¹⁷. Los 2, β -dinitro-estirenos pueden transformarse en indoles mediante reducción con polvo de fierro y ácido acético al correspondiente indol^{18,19}.

En nuestro caso se consideró de interés hacer reaccionar el 4,5-dimetoxi-2, β -dinitro-estireno, VII, con agua oxigenada en medio alcalino, para obtener el oxirano correspondiente, VIII. Esta reacción tiene particular interés ya que se ha indicado²⁰ que con los β -nitro-estirenos no se lleva a cabo esta reacción, siendo indispensable la presencia de un grupo metilo en β .

Como se ve, se considera una reacción propia de nitro-propenos.

En el presente estudio, el compuesto VII, aparte de carecer del metilo en posición β en la cadena, tiene además otro grupo nitro en posición orto. Cuando la reacción se llevó a cabo con agua oxigenada e hidróxido de sodio en medio hidro-alcohólico, se obtuvo un sólido microcristalino, de color amarillo más pálido que el producto de partida y que descompone entre 120 y 135°. Pensando que tal vez se tratase de una mezcla, se determinó el espectro de resonancia magnética nuclear del producto crudo. Este indicó que se trata de un compuesto puro, ya que muestra las líneas correspondientes al 2-nitro-3(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-oxirano, VIII. En efecto, además de las señales propias de metoxilos, en 3.93 y 3.96 ppm, se observan cuatro señales sencillas (1H c/u). Las dos primeras, en 4.95 y 5.65 ppm, provienen de los hidrógenos en el anillo del oxirano (en C-3 y C-2, respectivamente), en tanto que las dos últimas se localizan en 6.88 (H-6) y 7.70 ppm (H-3). De estas cuatro señales, la segunda y la cuarta presentan marcada oscilación al terminar la señal (ringing) debido a la influencia de cada uno de los grupos nitro. Desgraciadamente, esta sustancia se descompone a temperatura ambiente, aún en la oscuridad, en dos o tres días. Debido a esto se descartó como intermediario para síntesis posteriores.

Por lo anterior, se buscó en la bibliografía la preparación del 1(3,4-dimetoxifenil)-2-nitro-propeno, IX, para intentar la formación del oxirano correspondiente. Se ha descrito^{21,22}

que el compuesto IX puede prepararse por condensación de veratraldehído con nitroetano empleando n-amil-amina²¹ o n-butil-amina²², efectuando la reacción a temperatura ambiente, durante 11 ó 14 días. Debido a lo largo del tiempo de reacción, se hicieron experimentos con el fin de ver si era posible abreviar estos períodos de reacción. Se sabe¹⁵ que el o-metoxi-benzaldehído reacciona con nitroetano en presencia de n-butil-amina, empleando una trampa de Dean-Stark, en un tiempo de alrededor de 5 horas. Sin embargo, cuando se empleó aldehído verátrico en vez del o-anisaldehído, no se obtuvo el nitro-propeno deseado, IX. También se ha descrito²³ el uso de etilendiamina como catalizador, por lo que se empleó una técnica mixta, combinando el reflujó a través de una trampa de Dean-Stark¹⁵ y el empleo de etilendiamina²³, durante 22 horas. De la mezcla de reacción, de color rojo oscuro, se aisló un sólido amarillo con punto de fusión 158-159°. Este compuesto se identificó como bis-veratrílideno-etilendiamina, X. En efecto, su espectro IR muestra una banda en 1630 cm^{-1} (Ar-CH=N-). Su espectro de RMP muestra señales sencillas en 3.87 y 3.90 ppm que integran para 8H (2 OCH₃ y N-CH₂) y las señales propias de un sistema ABX: 6.82, d, J=8 (H-5); 7.08, dd, J=8, J=2 (H-6); y 7.36 ppm, d, J=2 Hz (H-2). En 8.16 hay una señal simple, 1H, (Ar-CH=N-). Cuando el espectro se determinó en benceno se observaron señales intensas en 3.29 y 3.37 ppm (1 OCH₃ c/u), en tanto que la señal correspondiente a N-CH₂ aparece en 3.96 ppm (2H). Dado que la molécula es simétrica, la integración debe multiplicarse por 2. Como se ve, en este expe-

rimento no reaccionó el nitroetano, sino que se formó la base de Schiff con etilendiamina.

Con el fin de obtener el compuesto IX en un lapso corto de tiempo se ensayó el método que emplea, además del nitroetano, acetato de amonio y ácido acético^{24,25}. Es de hacer notar, que aún cuando se obtuvo una mezcla de reacción de color rojo intenso, no se logró aislar por cristalización el producto de condensación. Por lo que se ve, este método es útil cuando se emplean cantidades lo suficientemente grandes para poder destilar fraccionalmente la mezcla de reacción después de haber evaporado el disolvente.

Por lo anterior, el 1(3,4-dimetoxifenil)-2-nitro-propeno, IX, se preparó a partir de veratraldehído, nitroetano y n-butyl-amina, a temperatura ambiente y un tiempo de reacción de 13 días. En su espectro IR la doble ligadura da lugar a una banda corta en 1650 cm^{-1} , compárese²⁶, en tanto que el grupo nitro origina bandas en 1330 (mediana) y 1310 cm^{-1} (intensa), ambas de tensión simétrica. En su espectro de RMP en CDCl_3 aparecen señales sencillas en 2.45 (CH_3 vinílico), 3.88 y 3.92 (metoxilos) y 8.00 ppm (H vinílico). El sistema ABX origina señales superpuestas alrededor de 6.9 ppm. Cuando el espectro se determinó en C_6D_6 se observa ahora una sola señal para los dos metoxilos, en 3.33 ppm, y el sistema ABX origina las señales esperadas: 6.39, d, $J=8.4$ (H-5); 6.47, d, $J=2.25$ (H-2); y 6.62, dd, $J=8.4$ y $J=2.25$ Hz, (H-6). La señal del metilo se localiza en 2.04, en tanto que la del hidrógeno vinílico aparece en 7.92 ppm. Como se ve,

todas las señales están recorridas a campo alto respecto a los valores encontrados en el espectro determinado en CDCl_3 .

Hay que hacer notar que del nitropropeno IX, pueden tenerse dos isómeros, el Z y el E, habiéndose formado solamente uno de ellos. Dado que la tabla para la estimación del desplazamiento químico para protones en un doble enlace²⁷ no trae como sustituyente el grupo nitro, no pudo establecerse si el compuesto obtenido es el Z o el E. Cuando se forman los dos isómeros y se tiene el espectro de cada uno de ellos, o aún el de la mezcla de ambos, es posible establecer la identidad de los isómeros debido al efecto de pantalla (anisotropía diamagnética) que ejerce el arilo sobre un grupo, en este caso el metilo.

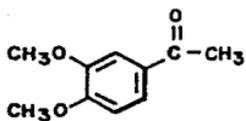
Cuando se trató de hacer reaccionar el 1(3,4-dimetoxifenil)-2-nitropropeno, IX, con agua oxigenada en medio alcalino, en forma similar a la preparación del oxirano VIII, se recuperó el nitropropeno de partida. Hay varios factores que hacen diferente la reactividad de los nitrocompuestos VII y IX. En el compuesto VII no hay impedimento estérico del metilo y la doble ligadura de la cadena está activada, además, por el grupo nitro en orto.

Por lo anterior se preparó el 1(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitropropeno, XI, mediante nitración de IX con ácido nítrico fumante. El dinitro-compuesto XI presenta en el infrarrojo una banda ancha que se resuelve en dos máximos, 1530 y 1515 cm^{-1} (NO_2 tensión asimétrica) y otra en 1330 cm^{-1} (NO_2 tensión simétrica). En su espectro de RMP aparecen señales sencillas

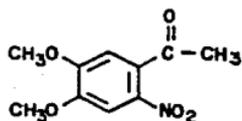
en 2.23 (CH₃), 4.01 (2 OCH₃), 6.73 (H-6), 7.76 (H-3) y 8.32 ppm (H vinílico).

Cuando el dinitro-propeno XI se epoxidó empleando agua oxigenada en medio alcalino y una mezcla de etanol-acetona como disolvente, se obtuvo el 2-metil-2-nitro-3(4,5-dimetoxi-2-nitro-fenil)-oxirano, XII. A diferencia del dinitro-oxirano VIII, el cual tiene un intervalo de descomposición de 10°, el metil-dinitro-oxirano XII pudo ser cristalizado de acetona y funde en 2 grados (109-111°), si bien con descomposición (fusión rojo granate). Su espectro IR muestra bandas en 1520 y 1560 (NO₂, tensión asimétrica en nitro-derivado aromático y alifático, respectivamente) y en 1335 y 1355 cm⁻¹ (NO₂, tensión simétrica en nitro-derivado aromático y alifático, respectivamente). Su espectro de resonancia muestra las siguientes señales sencillas: 1.71 (CH₃), 4.04 (2 OCH₃), 5.03 (CH), 7.01 (H-6) y 7.86 ppm (H-3).

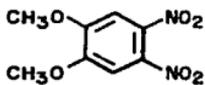
*** F O R M U L A S Y E S Q U E M A S ***



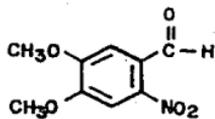
I



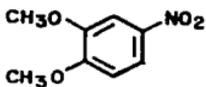
II



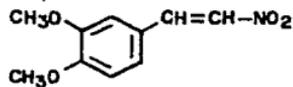
III



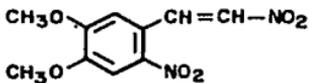
IV



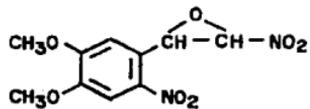
V



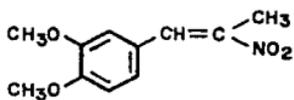
VI



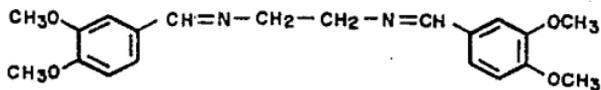
VII



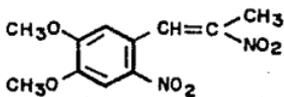
VIII



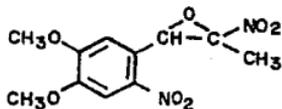
IX



X

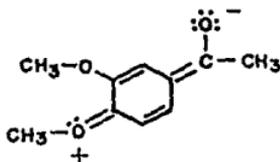
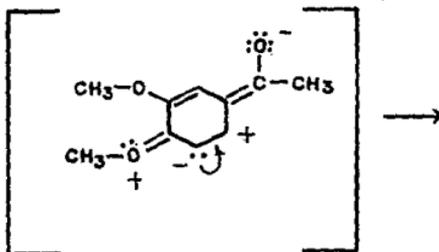
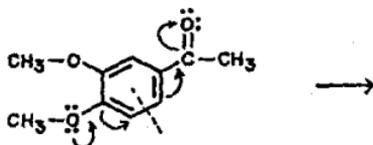


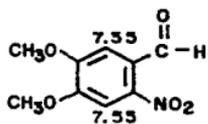
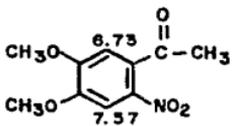
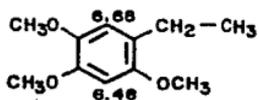
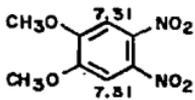
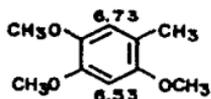
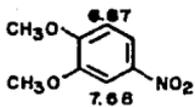
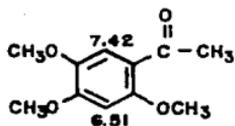
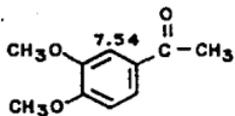
XI

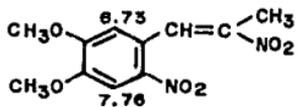
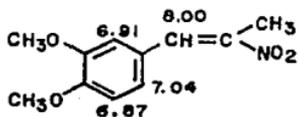
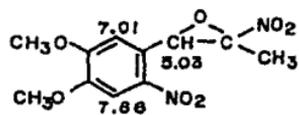
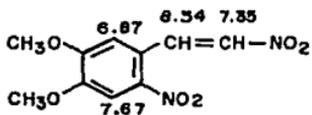
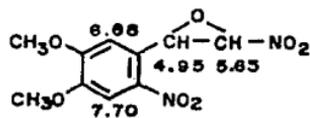
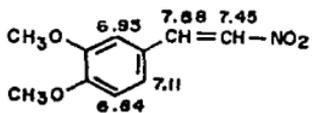


XII

ESQUEMA I







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

Los espectros IR fueron determinados en pastilla de KBr. Los espectros de RMP fueron determinados a 90 MHz (espectrómetro Varian), utilizando TMS como referencia interna.

Acetoveratróna, I.- Se utilizó la suministrada por Eastman. $\nu_{\max}(\text{KBr}) 1660 \text{ cm}^{-1}$. RMP (C_6D_6) δ , 2.22 (CH_3).

Nitración de acetoveratróna con nitrato de acetilo.-

a) En un vaso de precipitados de 30 ml se colocaron 5 ml de anhídrido acético y se añadió, gota a gota y enfriando en un baño de agua, 1 ml de HNO_3 al 65% ($d=1.4$). Terminada la adición se dejó unos minutos a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de agua con hielo y se agregó en porciones y agitando 1g de acetoveratróna. La cetona se fue disolviendo pero después de haber agregado alrededor de la mitad de la cetona cristalizó el producto de nitración. Se continuó la adición, agitando con una varilla de vidrio. Se filtró, el filtrado se digirió en agua, volvió a filtrar y secó. Se obtuvieron 0.96g con p.f. 137-138.5°. De las aguas madres de reacción, diluidas con el agua de la digestión, se aislaron 0.17g con p.f. 139-140°. El espectro de RMP del sólido con p.f. 137.5-138.5° indica que se trata de una mezcla de 80% de 6-nitro-acetoveratróna y 20% de 4,5-dinitro-veratrol. La comparación se hizo con el espectro de este último, preparado en forma inequívoca. La mezcla no es separable por cristalización fraccionada.

b) En este experimento se hicieron 3 variantes, que fueron: 1) utilizar un baño de hielo-agua-sal, en vez de hielo-agua;

2) a la acetoveratrona (1 g), ahora disuelta en ácido acético (1 ml) y enfriada en la mezcla anterior, se le agregó, gota a gota, el nitrato de acetilo preparado a partir de 3.5 ml de anhídrido acético y 0.7 ml de HNO_3 al 65%, lo cual representa el 70% de la cantidad de mezcla nitrante empleada en el experimento anterior (3ª variante). Terminada la adición no hubo separación de sólido. Se diluyó con agua hasta un volumen de 25 ml, separándose un sólido amarillo que se filtró, digirió en agua, volvió a filtrar y lavó hasta pH neutro. Se obtuvieron 0.76 g con p.f. 119-129°. El espectro de RMP de la mezcla indica que el producto principal es 6-nitro-acetoveratrona con algo de acetoveratrona original.

c) En un vaso de precipitados de 30 ml se colocó 1 g de acetoveratrona y 0.5 ml de ácido acético, se enfrió en hielo-agua y se agregó, gota a gota y agitando, el nitrato de acetilo preparado a partir de 5 ml de anhídrido acético y 1 ml de HNO_3 al 65% ($d=1.4$). Terminada la adición solidificó la mezcla de reacción. Se diluyó con agua helada hasta un volumen de 25 ml y se filtró. Se digirió en agua y volvió a filtrar. Se obtuvieron 1.03 g de agujas aterciopeladas que empiezan a fundir a 121°, fundiendo la mayor parte entre 126 y 132°. Una cristalización de etanol dió 0.83 g de agujas entreveradas amarillas con p.f. 133-134°. Su espectroscopía indica que se trata de 6-nitro-acetoveratrona, II, pura. ν_{max} (KBr) 1680 cm^{-1} (C=O). RMP (CDCl_3) δ , 2.45, s (CH_3); 3.97, s (2 OCH_3); 6.73, s (H-2); 7.57 ppm, s (H-5).

4-Nitroveratrol, V.- Se preparó según el método descrito⁶. ν_{\max} (KBr) 1500 cm^{-1} (NO_2 , asimétrica) y 1348 cm^{-1} (NO_2 , simétrica). RMP (CDCl_3) δ , sistema ABX: 6.87, d, J=9 (H-6); 7.68, d, J=2.5 (H-3); y 7.85, dd, J=9 y J=2.5 Hz (H-5).

4,5-Dinitroveratrol, III.- 2 g de 4-nitro-veratrol se agregaron, poco a poco y agitando, a 7 ml de ácido nítrico fumante rojo (matraz de 50 ml) enfriado en agua con hielo. El sólido se disuelve al caer, tomando la solución color rojo oscuro. Terminada la adición, la reacción se dejó 15 min. a la misma temperatura y se vertió en un vaso con 70 ml de agua helada. Se separa el dinitro-veratrol, de color amarillo pálido, mucho menos intenso que el producto de partida. Se filtró el sólido, se digirió en agua, filtró y lavó hasta pH neutro. Se disolvió en 70 ml de etanol caliente (matraz de 125 ml) y se concentró hasta que empezó a cristalizar en caliente. Se dejó enfriar y filtró. Se obtuvieron 2.2 g con p.f. $130\text{-}131^\circ$ (prismas largos rectangulares). ν_{\max} (KBr) 1505 cm^{-1} (NO_2 , asimétrica); 1318 y 1358 cm^{-1} (NO_2 , simétrica). RMP (CDCl_3) δ , 4.02, s, y 7.31 ppm, s (integración relativa 3 a 1).

Reacciones de coloración con 4,5-dinitro-veratrol.-

a) Se hicieron en placa excavada de porcelana colocando 2 gotas de solución alcohólica de hidroquinona al 1% y 2 gotas de solución alcohólica del 4,5-dinitro-veratrol al 1% y 2 gotas de hidróxido de sodio 0.5 N. Se observó color rojo intenso. Una mezcla de 80% de 6-nitro-acetoveratrol con 20% de dinitro-vera-

trol dió reacción positiva.

b) Cuando se sustituyó la hidroquinona por pirogalol se observó que la coloración desarrollada es mucho más intensa. Por tanto puede utilizarse sólo 1 gota de los reactivos empleados.

6-Nitro-veratraldehído, IV.- A 70 ml de HNO_3 concentrado ($d=1.4$), mantenidos entre 15 y 25° y en semioscuridad, se añadieron en porciones y agitando, durante 30 min. 10 g de veratraldehído. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min más después de la adición y se vertió en 700 ml de agua helada. El sólido obtenido se filtró, lavó con agua fría y secó a temperatura ambiente. Se cristalizó de etanol, obteniendo 8.28 g de agujas aterciopeladas amarillas con p.f. 133-134°. ν_{max} (KBr) 1675 cm^{-1} . RMP (CDCl_3) δ , señales sencillas en: 4.00 (2 OCH_3); 7.35 (H-2); 7.55 (H-5); y 10.42 ppm (CHO). De las aguas madres se obtuvieron 1.08 g con p.f. 129-131°.

3,4-Dimetoxi- β -nitro-estireno, VI.- Una mezcla de 10 g de veratraldehído, 4 g de acetato de amonio, 5 ml de nitrometano y 20 ml de ácido acético se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó en reposo 48 h, se filtró el sólido cristalino formado y se lavó con un poco de metanol. Se obtuvieron 7.35 g de hojuelas amarillas con p.f. 142-143° (descrito¹² 140-141°). ν_{max} (KBr) 1320 cm^{-1} (NO_2 , tensión simétrica). RMP (CDCl_3), δ , sistema AB: dobletes en 7.45 y 7.88 ppm, ambos con $J=13.5$ Hz.

4,5-Dimetoxi-2,β-dinitro-estireno, VII.- 5 g de 3,4-dimetoxi-β-nitro-estireno se disolvieron en 50 ml de ácido acético caliente y se enfrió rápidamente en hielo para tener sólido finamente dividido. A la suspensión se le agregó gota a gota (embudo de adición con rama lateral) 15 ml de ácido nítrico fumante rojo (Baker). Terminada la adición se dejó 20 min. más, la mitad a temperatura ambiente. Se agregó agua fría hasta un volumen de 130 ml. Se filtró, se digirió en agua y volvió a filtrar. Se obtuvo un sólido amarillo con p.f. 167-170°. Una cristalización de acetato de etilo-etanol elevó el p.f. a 173.5-174.5°. Se obtuvieron 4.5 g de agujas aterciopeladas de color amarillo. De las aguas madres se aislaron 0.6 g con p.f. 171-172°. ν_{\max} (KBr) 1510, 1340 y 1310 cm^{-1} . RMP (CDCl_3) 6.87, s (H-6) y 7.67 ppm (H-3).

3(4,5-Dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitro-oxirano, VIII.- A una suspensión de 0.5 g de 4,5-dimetoxi-2,β-dinitro-estireno en 7 ml de etanol, enfriada en hielo-agua, se agregó 1 ml de agua oxigenada, preparada a partir de un volumen de H_2O_2 al 50% (FMC) y 2 volúmenes de H_2O y, agitando, 0.8 ml de NaOH 2N. Hay cambio de forma cristalina (de agujas a microcristales) y de color (a amarillo más pálido). Se filtró y lavó con agua hasta pH neutro. Descompone entre 120 y 135°. RMP (CDCl_3 y DMSO-d_6) señales sencillas en: 3.93 y 3.96 (1 OCH_3 -c/u); 4.95 y 5.65 (Hs del oxirano); 6.88 (H-6) y 7.70 ppm (H-3). Este compuesto se descompone a temperatura ambiente en alrededor de 3 días.

1(3,4-Dimetoxifenil)-2-nitro-propeno, IX.- Una mezcla de 12.45 g de veratraldehído, 5.6 ml de nitroetano y 0.74 ml de n-butil-amina se dejó a temperatura ambiente, en matraz tapado, durante 13 días. Se decantó el aceite residual y el sólido cristalino formado se lavó con etanol y filtró. El filtrado se agregó al aceite, cristalizando sólido adicional. Ambos sólidos se cristalizaron de etanol (aprox. 30 ml). Se obtuvieron 12.2 g de cristales amarillos con p.f. 71.5-73°. ν_{\max} (KBr) 1650 cm^{-1} (C=C) y bandas de NO_2 en 1330 y 1310 cm^{-1} , ambas de tensión simétrica. RMP (CDCl_3) 2.45, s (CH_3) y 8.00 ppm (H vinílico). Las señales del sistema ABX se encuentran superpuestas. Estas se separaron en C_6D_6 : 6.39, d, J=8.4 (H-5); 6.47, d, J=2.25 (H-2); y 6.62 ppm, dd, J=8.4 Hz y J=2.25, (H-6).

Bis-veratriliden-etilendiamina, X.- Una mezcla de 5 g de veratraldehído, 2.5 ml de nitroetano, 0.5 ml de etilendiamina y 10 ml de tolueno se calentó hasta ebullición en un matraz redondo. El aldehído se funde pero no se disuelve. Por lo anterior se agregaron 5 ml de etanol absoluto y se calentó a reflujo durante 22 horas a través de una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción, de color rojo oscuro, se evaporó en Rotavapor y bomba de alto vacío. El residuo cristalizó al enfriar, dando sólido amarillo (poco soluble en acetona a temperatura ambiente). Se filtró el sólido y lavó con metanol. Se cristalizó de etanol, dando 2 g de sólido amarillo (agujas prismáticas) con p.f. 154-156°. Una subsecuente cristalización de etanol elevó el

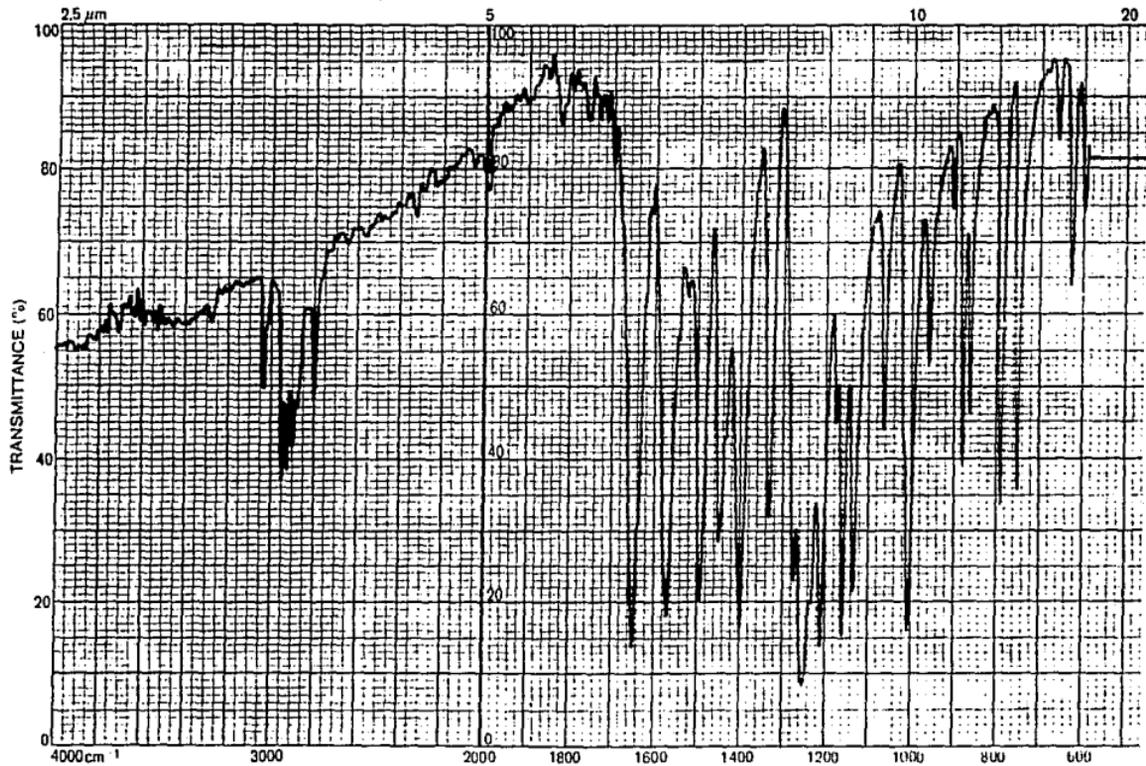
punto de fusión a 158-159° (agujas prismáticas). Su espectro IR muestra una banda en 1630 cm^{-1} (Ar-CH=N-). Dado que la molécula es simétrica, sólo se tomó en cuenta la mitad de ésta para las integraciones en el espectro de RMP. Este muestra señales sencillas en 3.87 y 3.90 ppm que integran para 8 H (2 OCH₃ y N-CH₂), y las señales propias de un sistema ABX: 6.82, d, J=8 Hz (H-5); 7.08, dd, J=8, J=2, (H-6), y 7.36, d, J=2 (H-2). En 8.16 ppm hay una señal simple, 1 H, (Ar-CH=N-). Cuando el espectro se determinó en C₆D₆ se observan señales intensas en 3.29 y 3.37 ppm (1 metoxilo c/u), en tanto que la señal correspondiente a N-CH₂ aparece en 3.96 ppm (2 H).

1-(4,5-Dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitropropeno, XI.- 5 g de 1(3,4-dimetoxifenil)-2-nitropropeno se disolvieron en 50 ml de ácido acético caliente y se enfrió rápidamente en hielo para tener cristal pequeño. A la suspensión se le agregó gota a gota (embudo de adición con rama lateral) 15 ml de ácido nítrico fumante rojo (Baker). Terminada la adición se dejó 20 min. a temperatura ambiente. Se diluyó con agua fría hasta 130 ml. Se filtró, se digirió en agua y se volvió a filtrar. Se obtuvo 5.6 g con p.f. 120-123° (ablanda antes). Se recristalizó de etanol, obteniendo 5.19 g de micro-agujas amarillas con tono fluorescente que funde a 122.5-126°. Una recristalización elevó el punto de fusión a 127-128°. ν_{max} (KBr) 1530, 1510 y 1330 cm^{-1} (grupos NO₂). RMP (CDCl₃) 6.73 (H-6), 7.76 (H-3) y 8.32 ppm (H-vinílico).

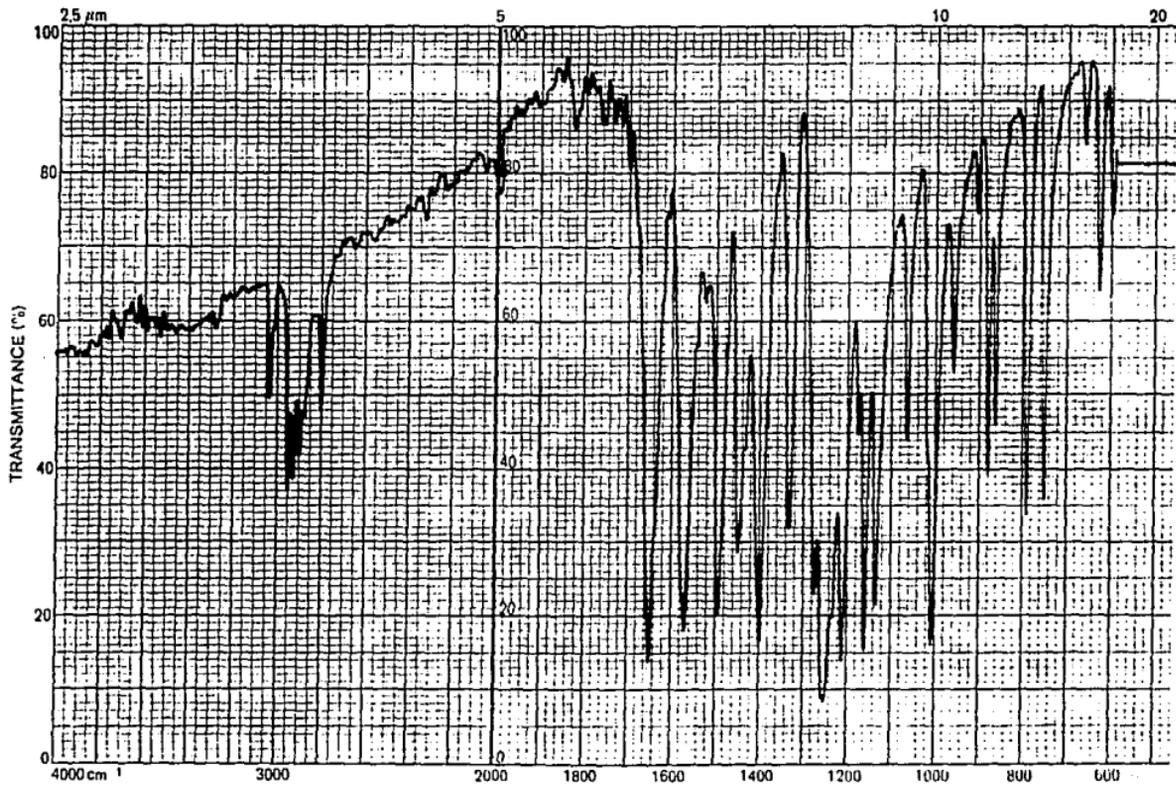
2-Metil-2-nitro-3(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-oxirano, XII

A una suspensión de 0.5 g de 1-(3,4-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitropropeno en 5 ml de etanol y 3 ml de acetona, enfriada en hielo-agua se agregó 1 ml de agua oxigenada preparada a partir de 0.5 ml de H_2O_2 al 50% y 1 ml de H_2O , seguida de 0.64 ml de una solución de NaOH al 5%. La mezcla de reacción se agitó con una varilla de vidrio, se dejó durante 15 min. en baño de agua, y otros 15 min. a temperatura ambiente. Se volvió a enfriar, filtró y lavó con agua. Se obtuvieron 0.43 g de sólido amarillo pálido con p.f. 107-108°. Por cristalización de acetona se obtuvieron microcristales de color amarillo pálido con p.f. 109-111° (fusión rojo granate). ν_{max} (KBr) 1520 y 1560 (NO_2 , tensión asimétrica en nitroderivado aromático y alifático, respectivamente) y 1335 y 1355 cm^{-1} (NO_2 , tensión simétrica en nitroderivado aromático y alifático, respectivamente). RMP ($CDCl_3$) 1.71 (CH_3), 4.04 (2 OCH_3), 5.03 (metino), 7.01 (H-6) y 7.86 ppm (H-3).

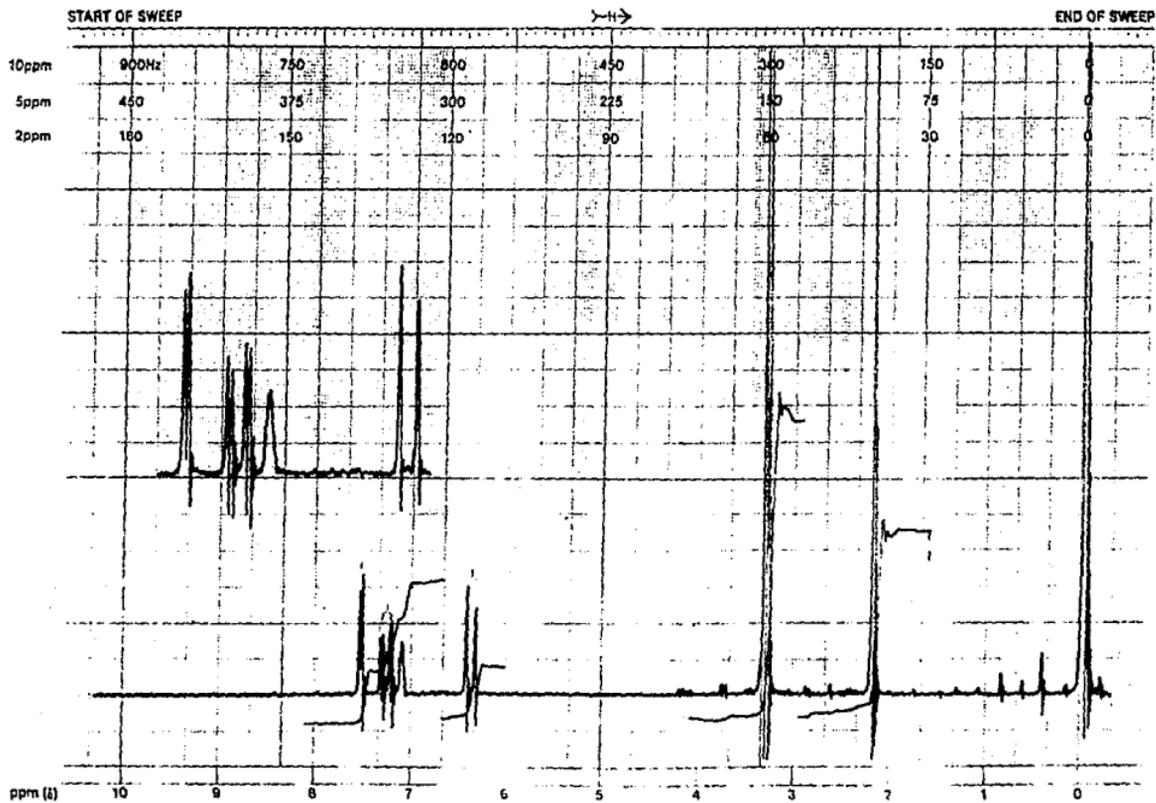
* E S P E C T R O G R A M A S *



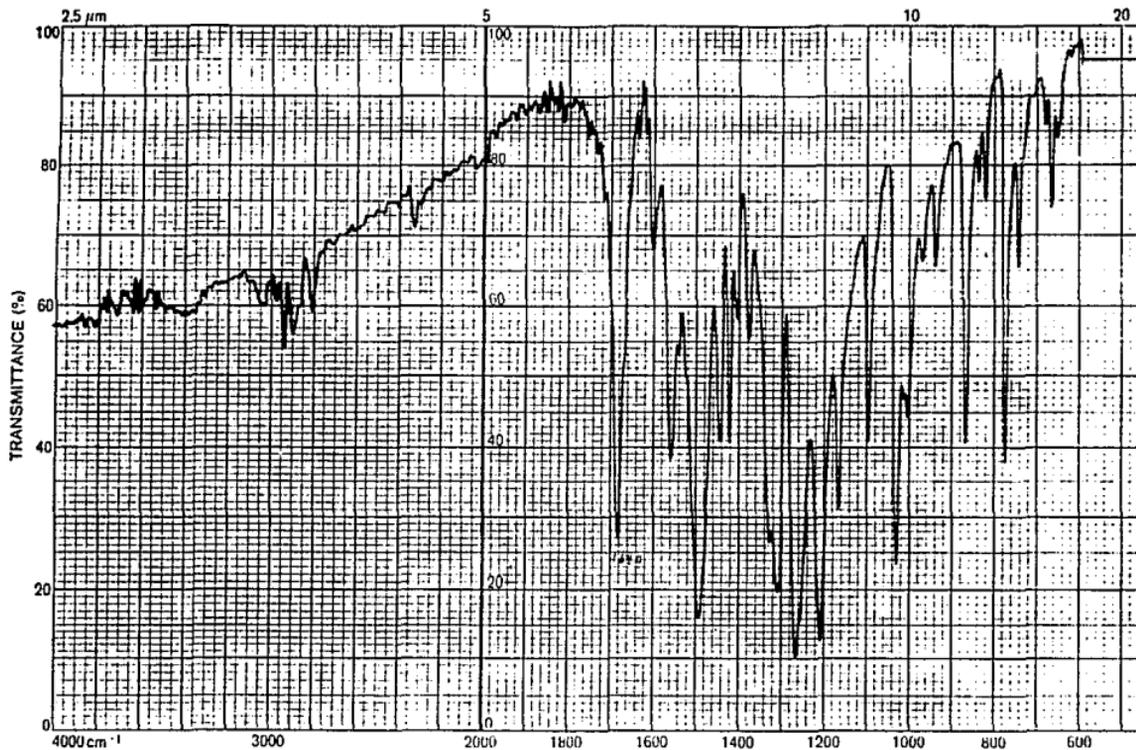
Acetoveratrone. I.



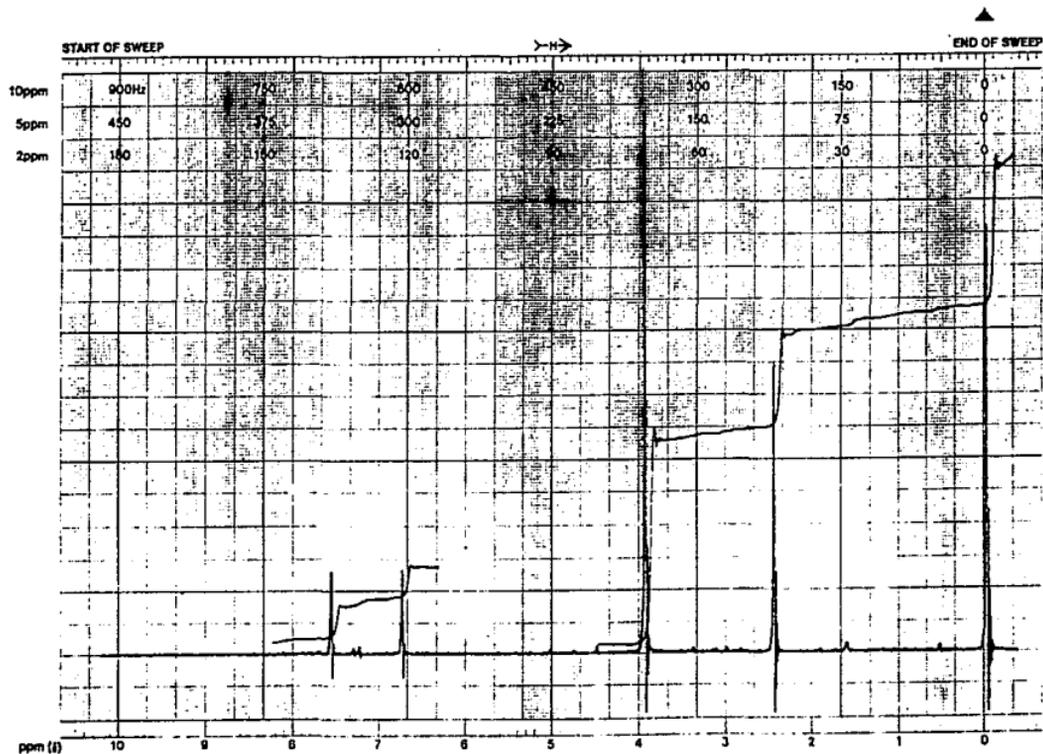
Acetoveratrone. I.



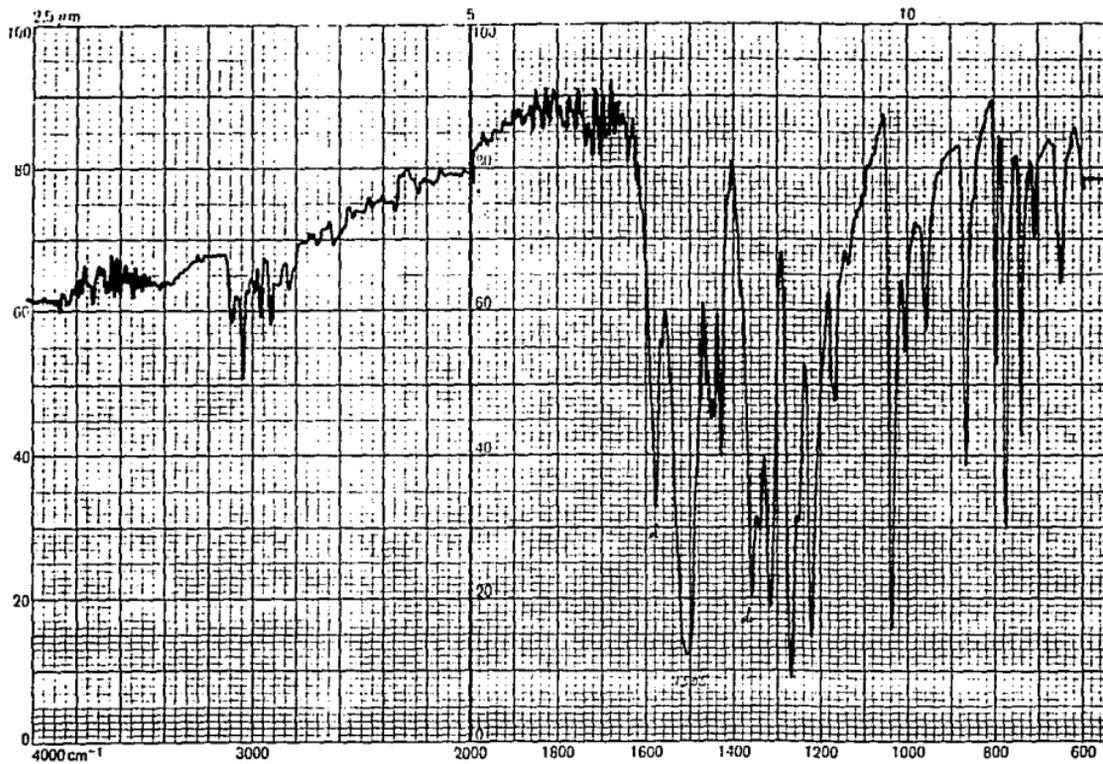
Acetoveratrone, I.



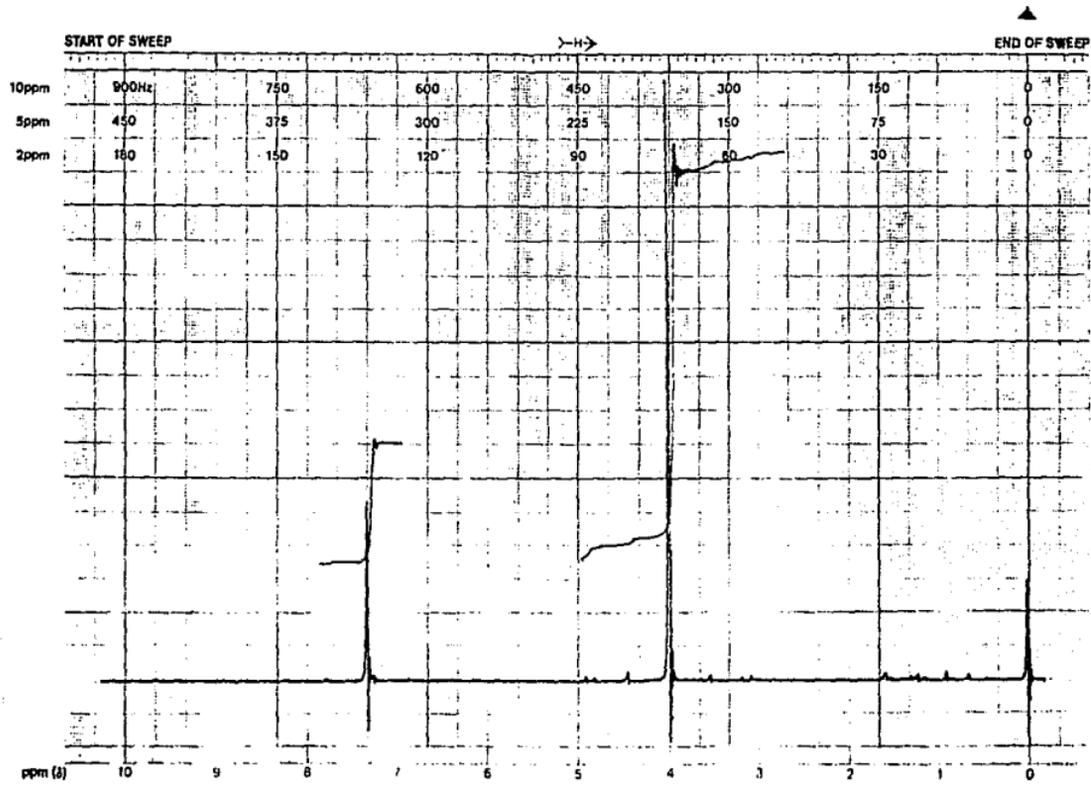
6-Nitro-acetoveratrina, II.-



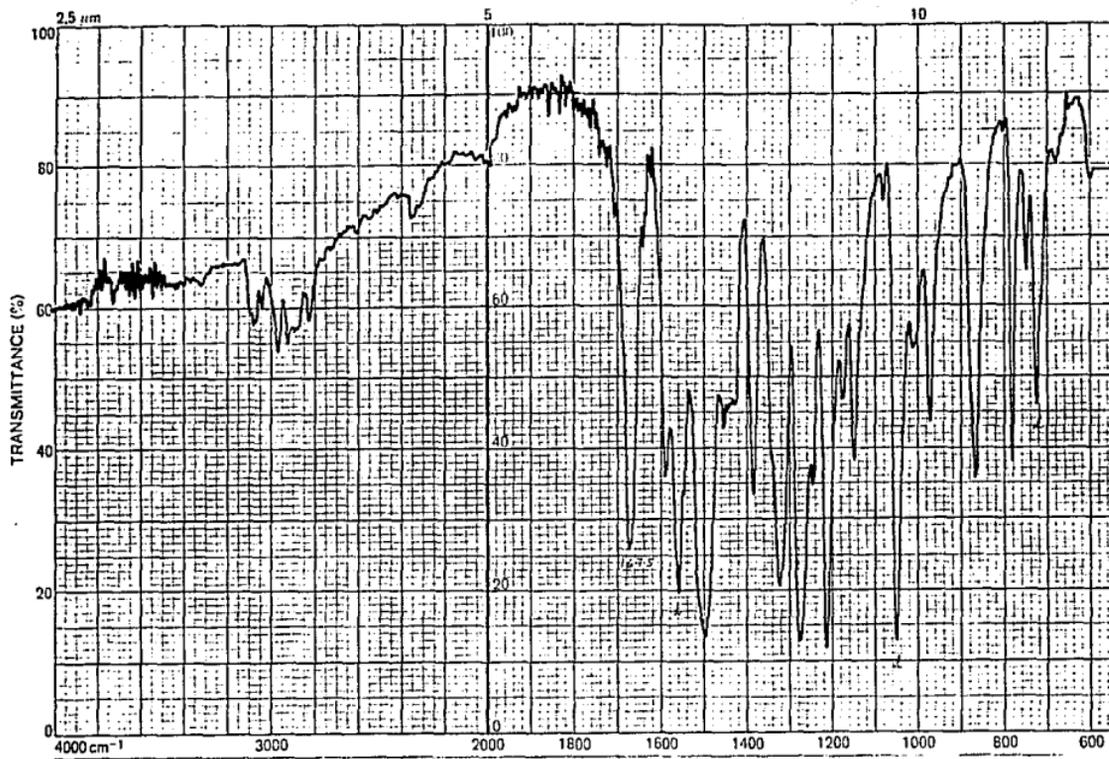
6-Nitro-acetoveratrol, II.-



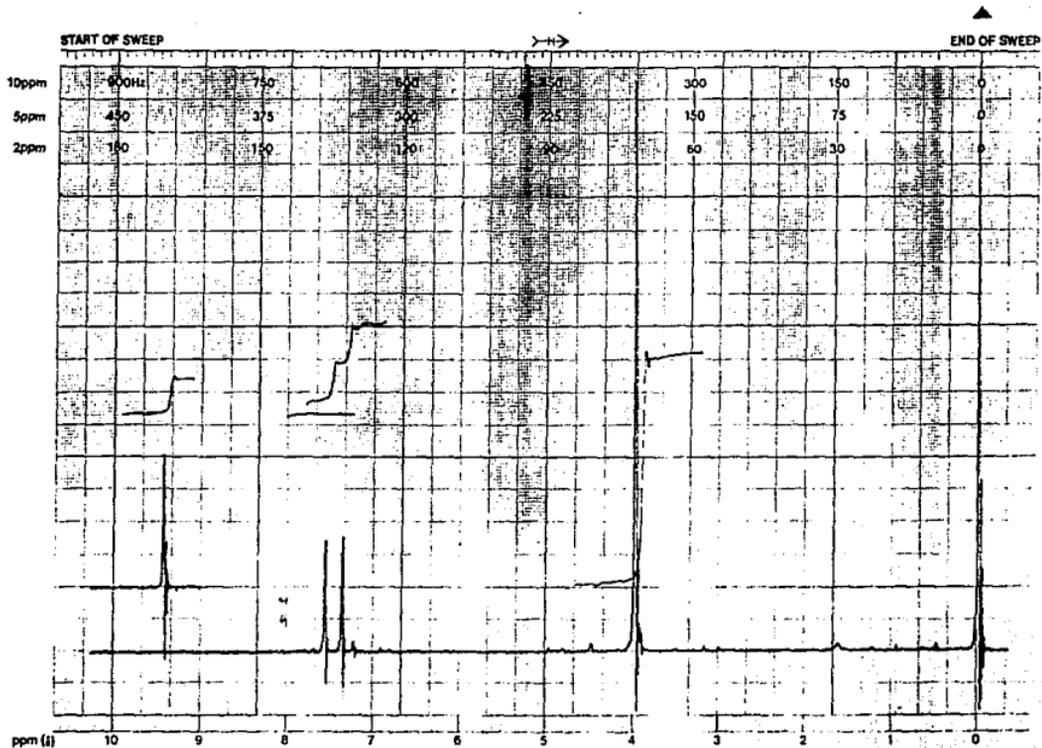
4,5-Dinitro-veratrol, III.-



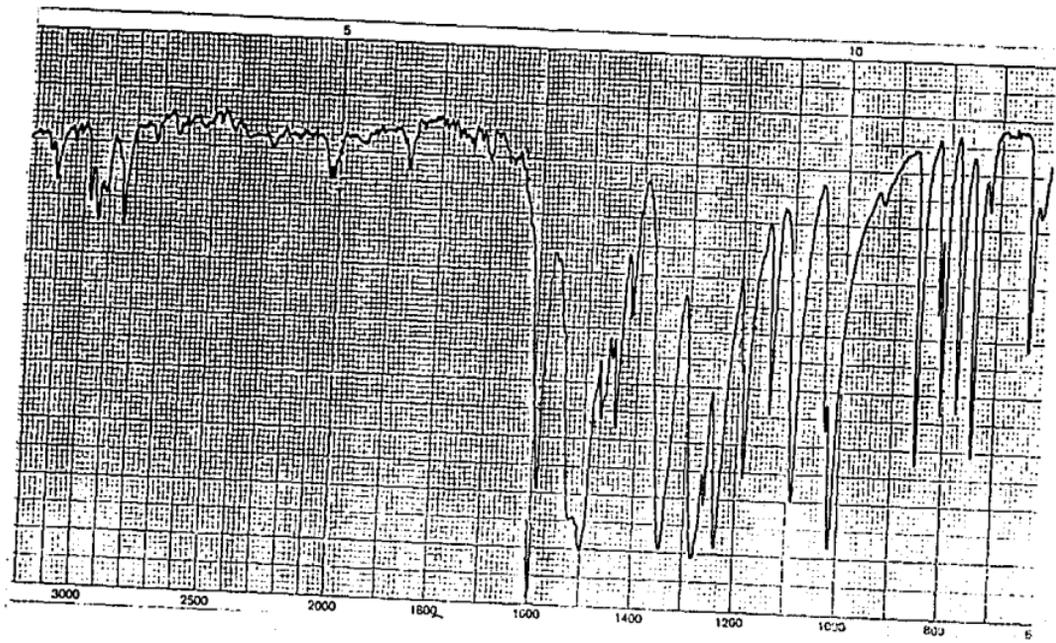
4,5-Dinitro-veratrol, III.-



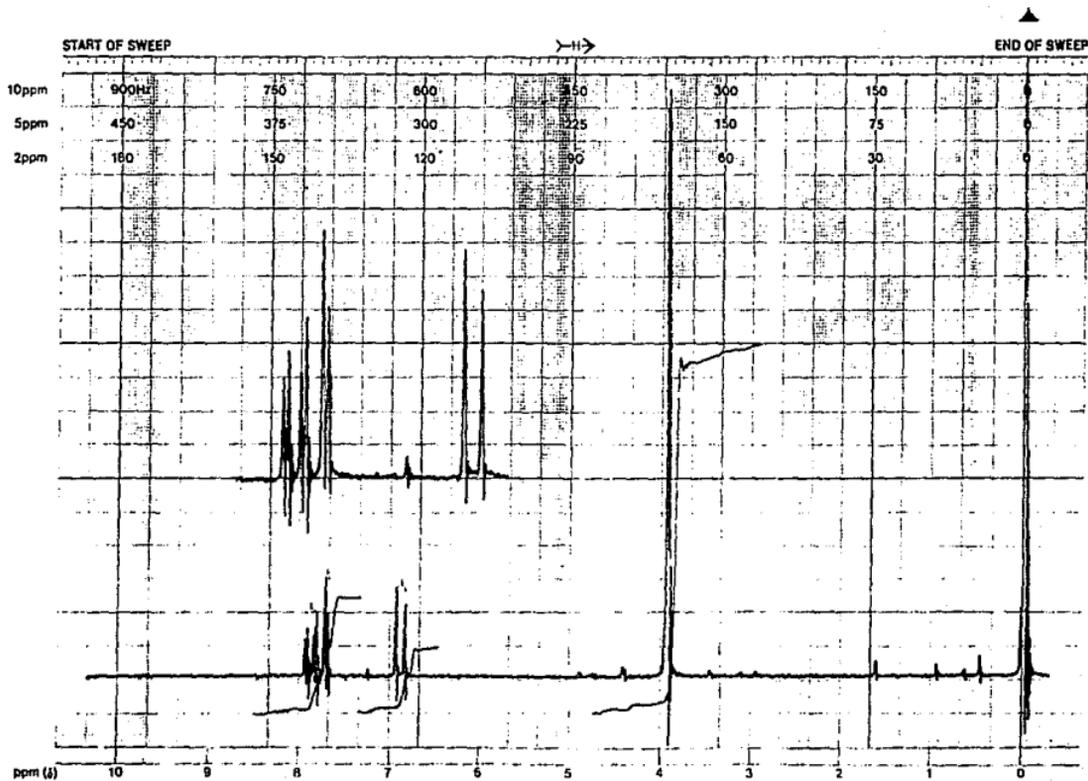
6-Nitro-veratraldehido, IV.-



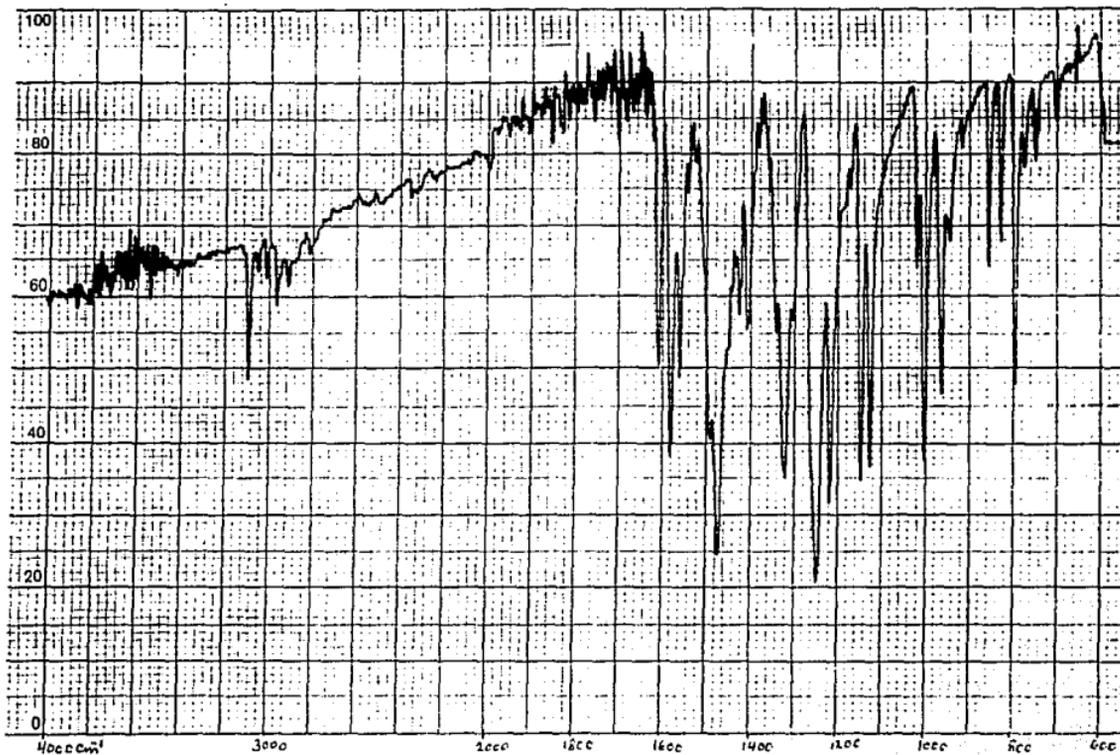
6-Nitro-veratraldehido, IV.-



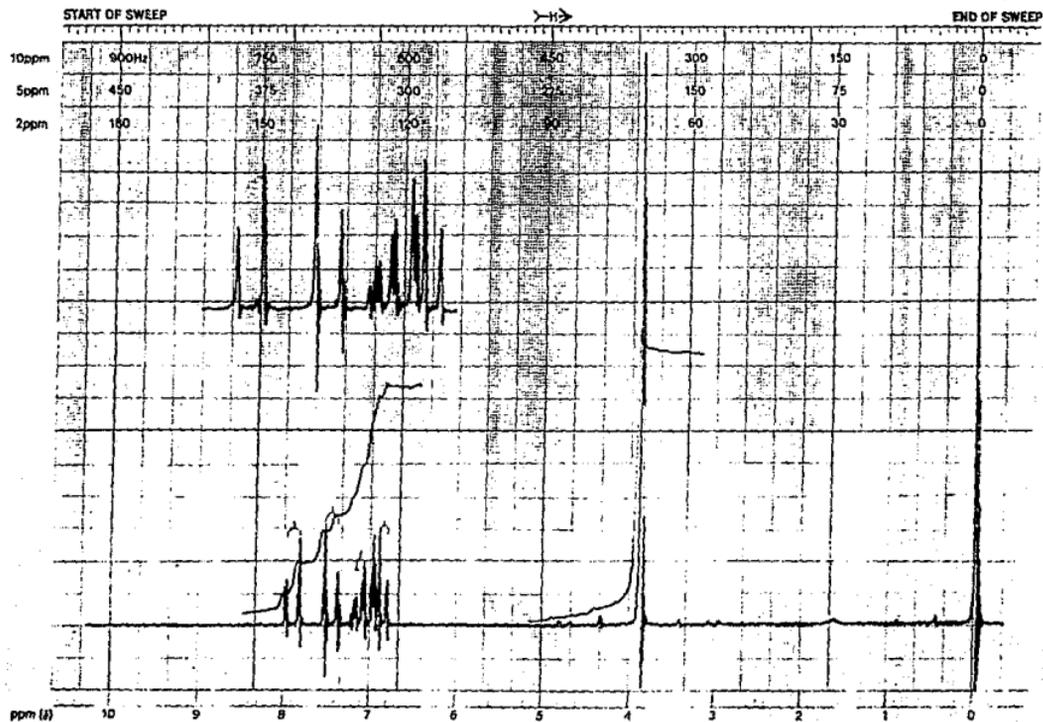
4-Nitro-veratrol, V.-



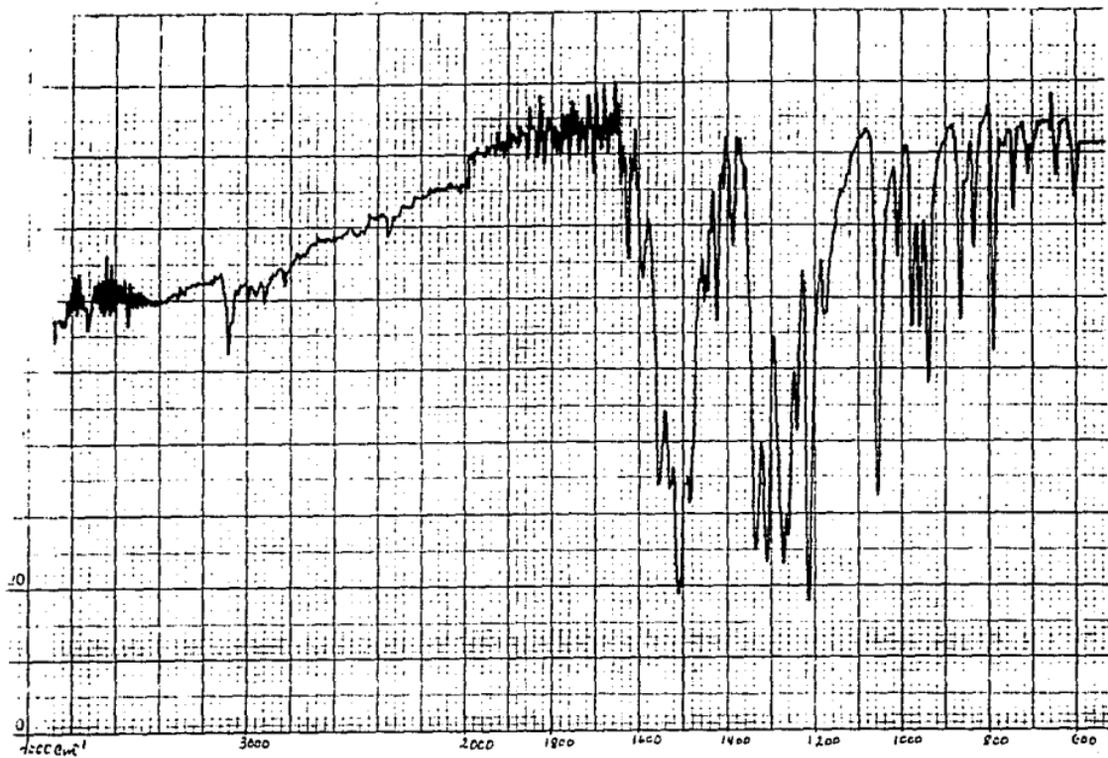
4-Nitro-veratrol, V.-



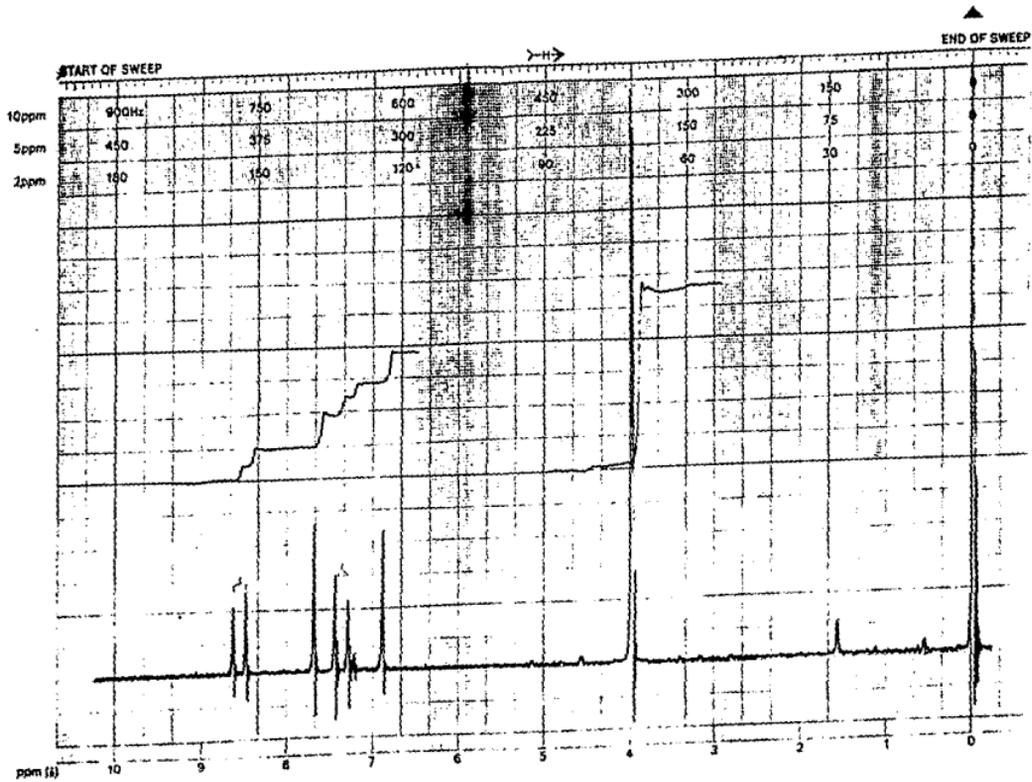
3,4-Dimetoxi- β -nitro-estireno, VI.-



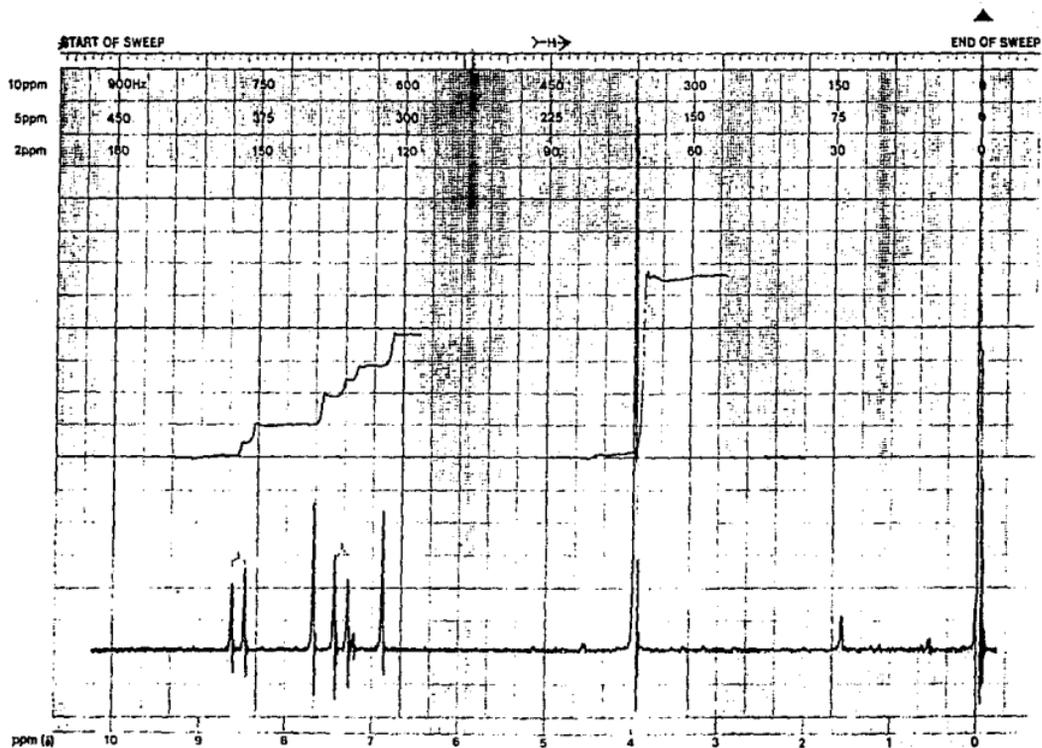
3,4-Dimethoxy- β -nitro-stireno, VI.-



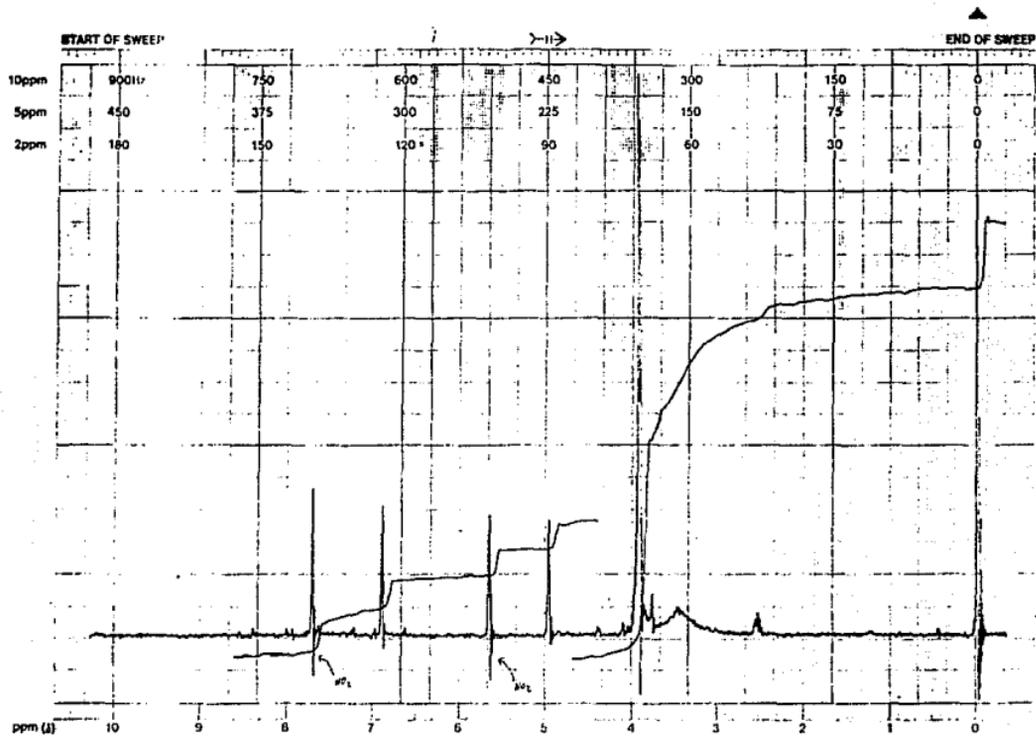
4,5-Dimetoxi-2,β-dinitro-estireno, VII .-



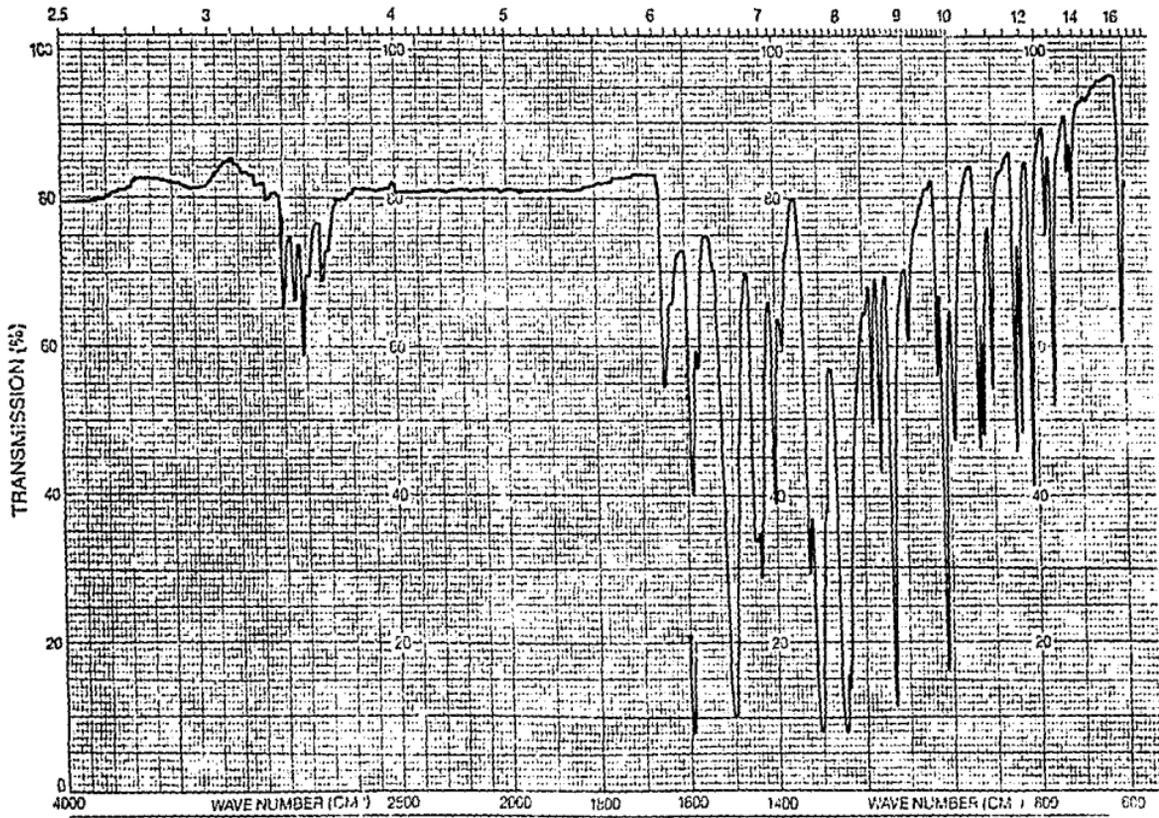
4,5-Dimethoxy-2,β-dinitro-stireno, VII -



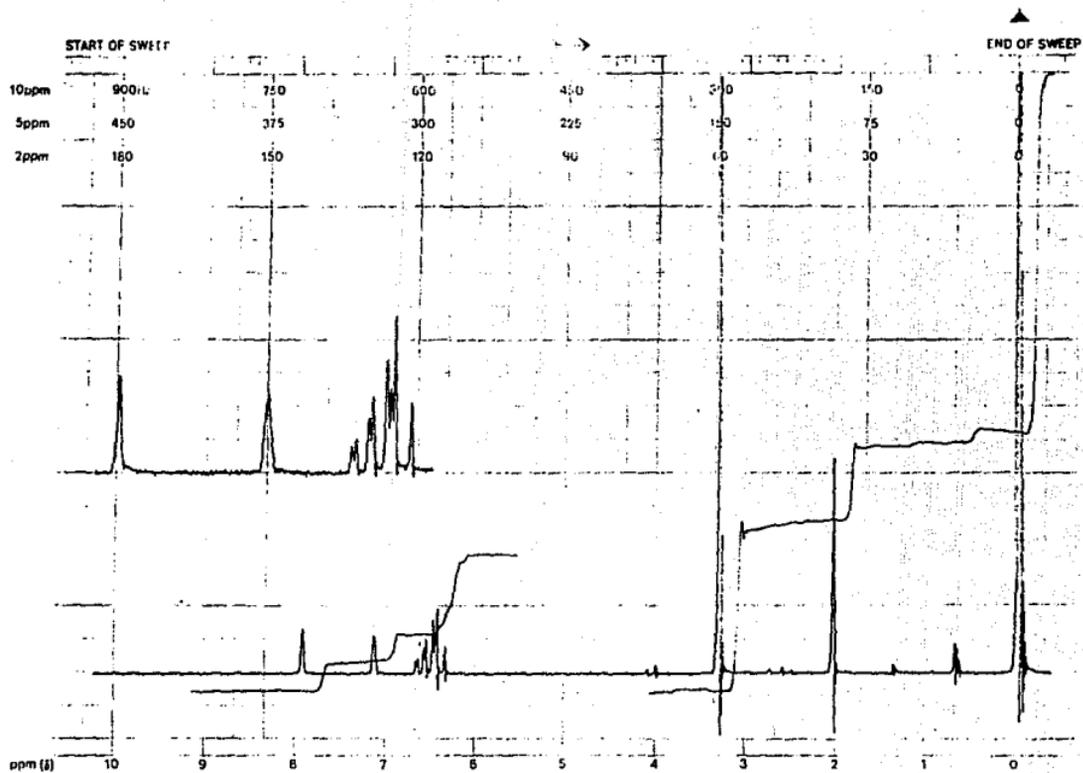
4,5-Dimetoxi-2,β-dinitro-estireno, VII .-



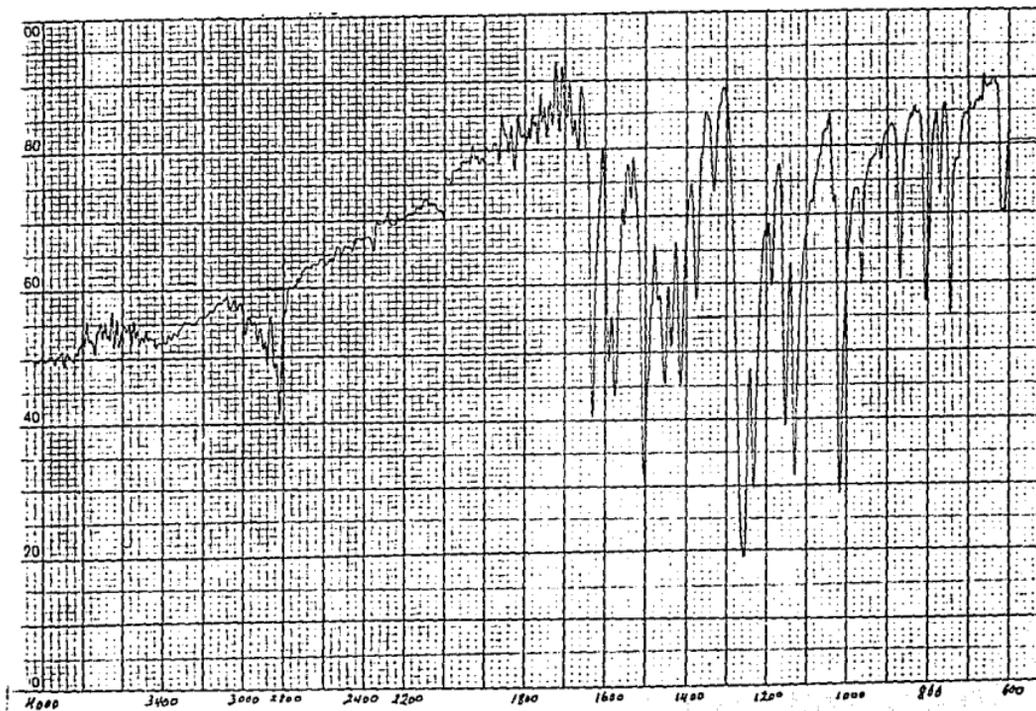
3(4,5-Dimethoxy-2-nitrophenyl)-2-nitro-oxirane, VIII.-



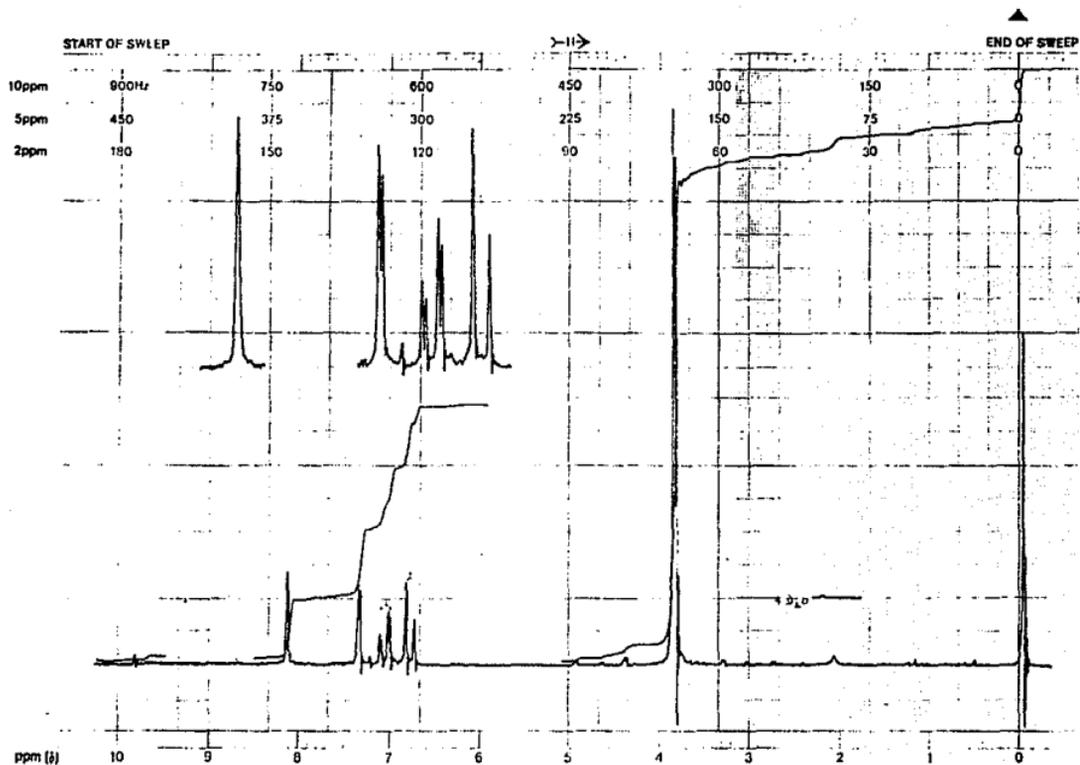
1(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-nitropropene, IX.-



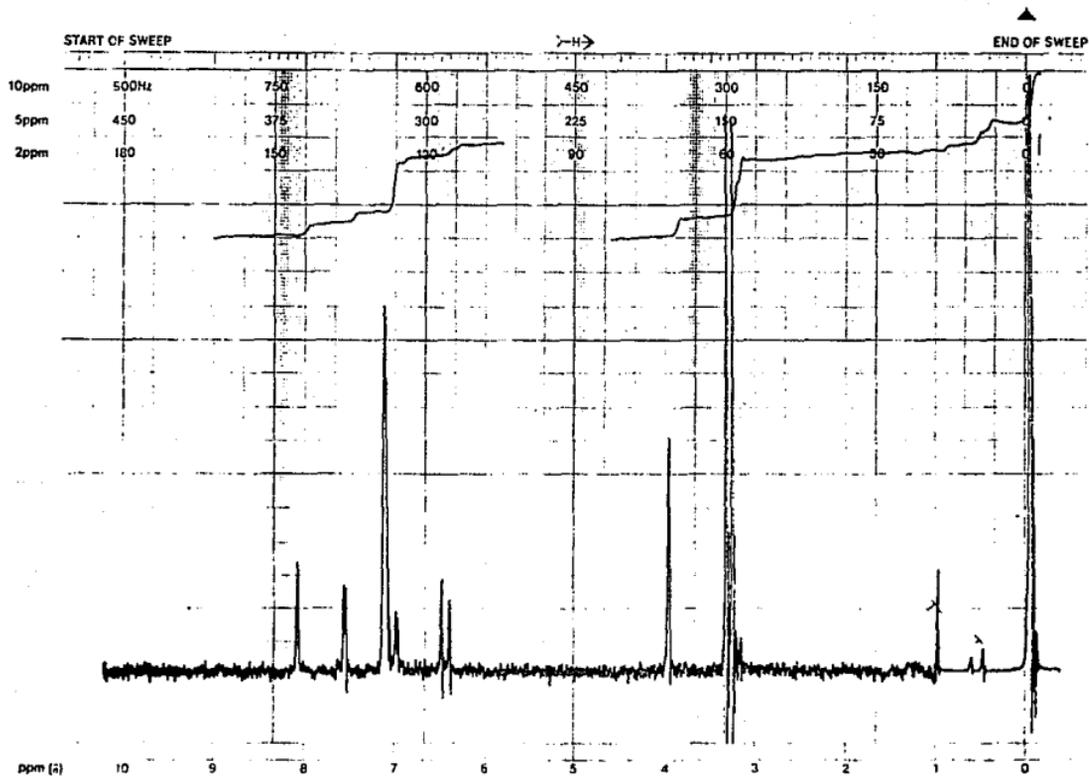
1(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-nitropropano, IX.-



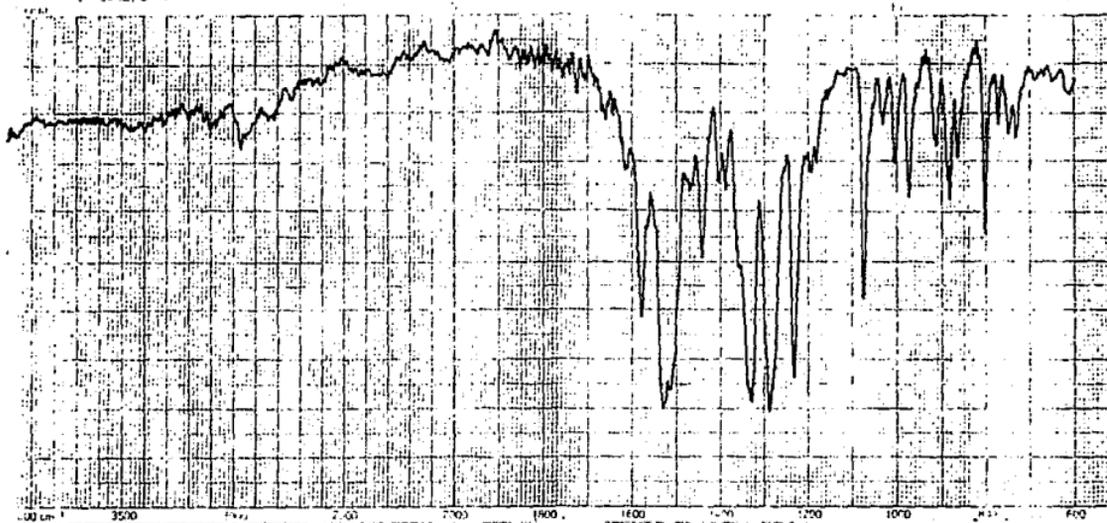
Bis-veratriliden-etilendiamina, X.-



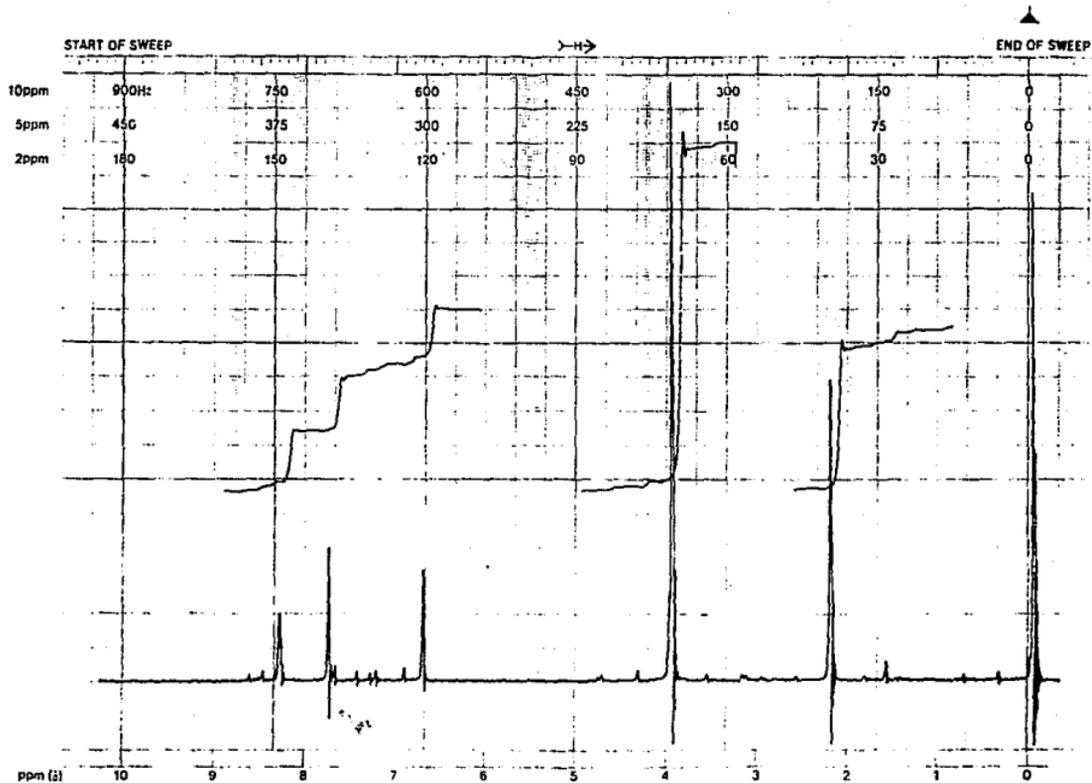
Bis-veratriliden-ethylendiamina, X.-



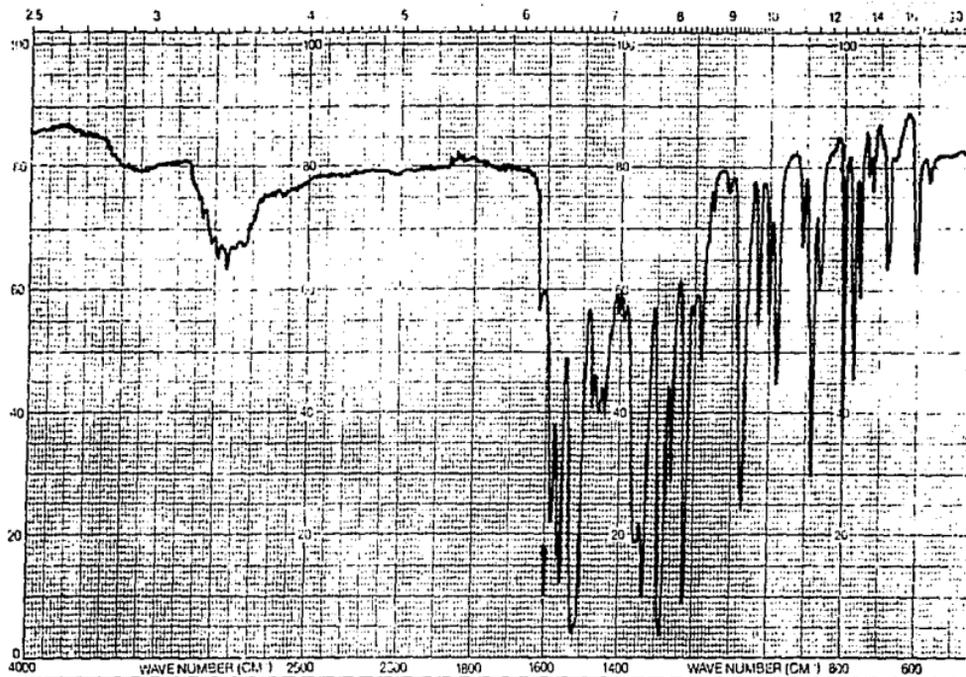
Bis-veratridinon-ethylendiamina, X.-



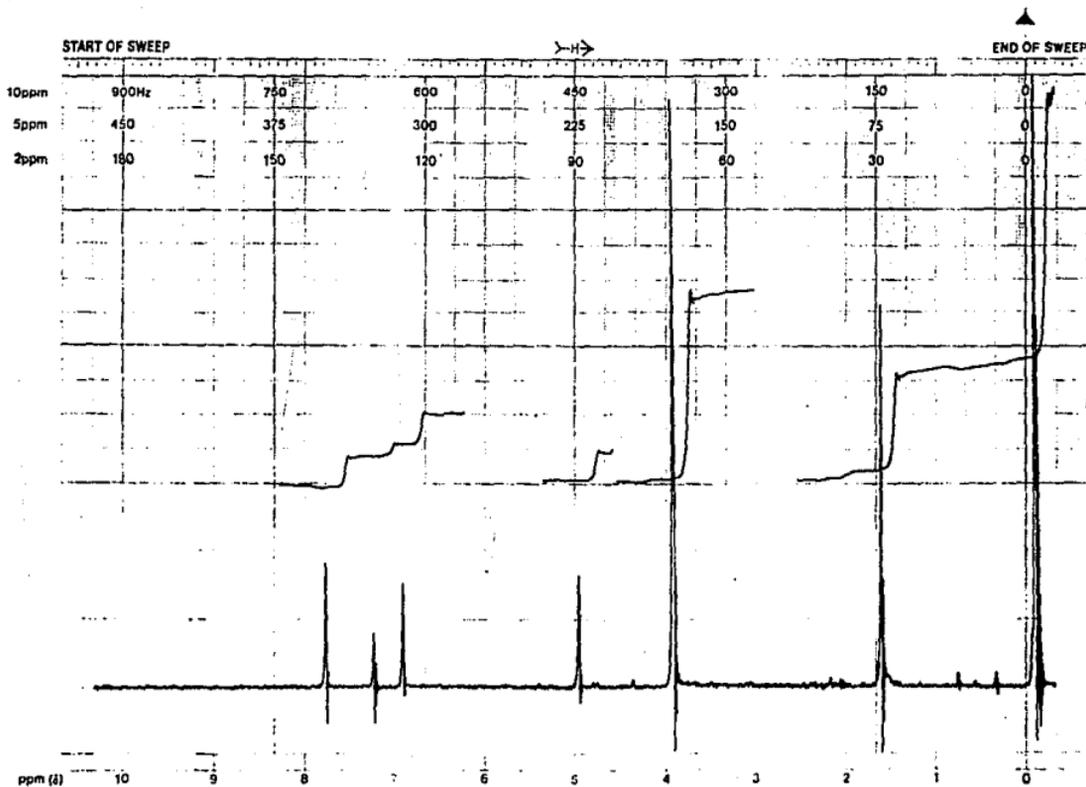
1(4,5-Dimethoxy-2-nitrofenil)-2- nitro propeno, XI.-



1(4,5-Dimethoxy-2-nitrofenil)-2-nitropropeno, XI.-



2-Metil-2-nitro-3(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-oxirano, XII.



2-Metil-2-nitro-3(4-5-clometoxi-2-nitrofenil)-oxirano, XII.

R E S U M E N

1.- Se estudió la nitración de la acetoveratrona, empleando nitrato de acetilo como agente nitrante. Se encontró que, a pesar de lo suave del reactivo, además de formarse 6-nitro-acetoveratrona como producto principal, hay nitración en el carbono ipso, formándose como coproducto 4,5-dinitro-veratrol.

2.- Se llevaron a cabo reacciones de coloración con 4,5-dinitro-veratrol con el fin de poderlo detectar en mezclas que lo contengan. Se propone como muy sensible la reacción con pirgalol en presencia de hidróxido de sodio.

3.- Con fines de comparación espectroscópica y también de síntesis, se preparó 6-nitroveratraldehído.

4.- A partir de 3,4-dimetoxi- β -nitro-estireno se obtuvo el 4,5-dimetoxi-2, β -dinitro-estireno.

5.- El 2(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-3-nitro-oxirano se preparó a partir del dinitro-estireno anterior. Dicho oxirano resultó en extremo inestable, por lo cual se descartó como materia prima para síntesis ulteriores.

6.- Se ensayaron diferentes métodos con el fin de obtener el 1(3,4-dimetoxifenil)-2-nitro-propeno. En uno de los experimentos llevados a cabo con este fin, se obtuvo bis-veratriliden-etilendiamina, debido a reacción con el catalizador.

7.- El 1-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-2-nitropropeno se obtuvo por nitración con ácido nítrico fumante del compuesto anterior.

8.- Finalmente, se preparó el 2-metil-2-nitro-3(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-oxirano mediante reacción con agua oxigenada en medio alcalino.

9.- Se determinaron los espectros de infrarrojo y de resonancia magnética protónica de todos los compuestos involucrados y se discuten con detalle.

NOTAS ACLARATORIAS

- 1.- La presente tesis es un trabajo de investigación y por tanto se redactó en forma concisa, como corresponde a una comunicación científica, y no en forma extensa como en otro tipo de informes.
- 2.- La palabra aldehído puede encontrarse acentuada (aldehído). Sin embargo, los libros escritos e impresos en España no acentúan dicha palabra, ni las palabras derivadas, como acetaldehído, benzaldehído, etc. Ver referencias 28 a 32, entre las cuales se incluye un Diccionario de Química. Por lo anterior, se escogió la grafía española.
- 3.- Entiéndese por "síntesis inequívoca" aquella en la cual no ha habido migración de grupos y la estructura del compuesto resultante ha sido probada por análisis elemental, peso molecular y los métodos espectroscópicos usuales.
- 4.- En la parte experimental, al mencionar operaciones químicas efectuadas una a continuación de otra, se evitó la redundancia resultante al escribir se filtró, se lavó, se secó, etc. dejando sólo el "se" inicial. Véase referencias 33 y 34.
- 5.- Las referencias bibliográficas van en orden progresivo de aparición en el texto y se escogió la forma más usual en las revistas químicas. Es innecesario dejar al principio los apellidos ya que éstos no van en orden alfabético.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- F. Sánchez-Viesca, Investigaciones por publicarse.
- 2.- Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band x/1, pp. 605-614. G. Thieme. Stuttgart, 1971.
- 3.- S. Berlingozzi, Atti accad. Lincei, 19, 332 (1934); Chem. Abstr., 28, 5053 (1934).
- 4.- F. Sánchez-Viesca y R.M. Mainero, Ciencia, Mex., 25, 61 (1966).
- 5.- H. Vermeulen, Rec. trav. chim., 48, 969 (1929).
- 6.- H.T. Openshaw, Qualitative Organic Analysis, pp. 24, 31. University Press, Cambridge, 1959.
- 7.- E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, p 219. Alhambra. Madrid, 1980.
- 8.- F. Feigl, Spot tets in Organic Analysis, pp. 27, 131. Elsevier. Amsterdam, 1960.
- 9.- E. B. Marr y M.T. Bogert, J. Am. Chem. Soc., 57, 1329 (1935).
- 10.- C.A. Fetscher y M.T. Bogert, J. Org. Chem., 4, 81 (1939).
- 11.- V.V. Perekalin, Unsaturated Nitro Compounds, pp. 35-36, I.P.S.T. Jerusalén, 1964.
- 12.- L. Ch. Raiford, D.E. Fox, J. Org. Chem., 9, 170 (1944).
- 13.- H. Burton y J.A. Duffield, J. Chem. Soc., 1949, 78.

- 14.- W. B. Whalley, J. Chem. Soc., 1954, 1651.
- 15.- R. V. Heinzelman, Organic Syntheses, Coll. IV, 573 (1963).
- 16.- I. Baxter y G.A. Swan, J. Chem. Soc., C, p. 2446 (1967).
- 17.- I. Baxter y G.A. Swan, J. Chem. Soc., C, p. 468 (1968).
- 18.- R. J. Sundberg, The Chemistry of Indoles, pp. 182, 183.
Academic Press. Nueva York, 1970.
- 19.- S. Rajeswari, K.J. Drost y M.P. Cava, Heterocycles, 29, 415
(1989).
- 20.- H. Newman y R.B. Angier, Tetrahedron, 26, 825 (1970).
- 21.- G. A. Alles, J. Am. Chem. Soc., 54, 271 (1932).
- 22.- E. R. Shepard, J.F. Noth, H.D Porter, y C.K. Simmans, J.
Am. Chem. Soc., 74 4611 (1952).
- 23.- O.M. Lerner, Chem. Abstr., 52 18271 (1958).
- 24.- A.T. Shulgin, J. Med. Chem., 11, 186 (1968).
- 25.- S.N. Karmarkar, S.L. Kelkar, M.S. Wadia, Synthesis, 1985,
510.
- 26.- Referencia 7, p 183.
- 27.- Referencia 7, pp 146, 147.
- 28.- S. Miall y M. Miall, Diccionario de Química, segunda edición,
pp 8, 40, 145, 249 y 454, entre otras. Ed. Atlante. Méxi-
co, 1953.
- 29.- W. J. Hickinbottom, Reacciones de los compuestos orgánicos,
Primera edición, p 508. M. Marín. Barcelona, 1950.

- 30.- F. Giral y C.A. Rojahn, Productos químicos y farmacéuticos, Vol. III, p 2126. Ed. Atlante. México, 1956.
- 31.- E. Vitoria, Prácticas químicas, 7a. edición, p. 814. Calsals. Barcelona, 1953.
- 32.- F. Calvet, Bioquímica, pp. 57, 59, 76, 90 y 101. Alhambra. Madrid, 1956.
- 33.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., 17, 187 (1986), en especial p. 190, compuestos VI y XII.
- 34.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., 20, 12 (1989); en especial p. 14, preparaciones VII-VIII y II-XI.