



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE LA SÍNTESIS  
DE LA 5-METOXI-3-CARBOXICUMARINA.**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**Q U Í M I C O**  
PRESENTA:

**CARLOS BONIFACIO NERI BASURTO.**

MEXICO, D. F.

1996.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## JURADO ASIGNADO.

**Presidente:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

**Vocal:** Q. Fernando León Cedeño.

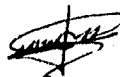
**Secretario:** M. en C. Blas Flores Pérez.

**1er. Suplente:** M. en C. José Gustavo Avila Zárraga.

**2do. Suplente:** Q. Rodolfo Alvarez Manzo

**Sitio donde se desarrolló el tema:** Laboratorio 201, Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química.

**Asesor del tema:**



*M. en C. Blas Flores Pérez.*

**Sustentante:**



*Carlos Balleza/Neri Basurto.*

❖ Dedicatorias ❖

Dedicado a:



A mi finado padre:

El Dr. Arturo Neri Neri, por el apoyo moral y económico que me dio. Padre para mí significaste mucho, fuiste de gran ayuda y ejemplo a seguir.



A mi madre:

La Dra. Carmen Basulto Blas, por el cariño, comprensión, cuidado y apoyo moral que me has dado.



A mi mujer:

Mra. Eugenia Álvarez Dayosso por esperar y darme tanto, así como a mi hija Andrea Karibel Neri Álvarez.



A mis hermanos:

Arturo, Esteban<sup>†</sup>, Rosario, Sara y Lotario, por su ayuda y confianza que me brindaron durante todo este tiempo.



A mis amigas, amigos y compañeros.



A toda las personas que conocí durante la realización de este trabajo dentro del depto de Química Orgánica del DEPg.

❖ Agradecimientos ❖

A todos los miembros del jurado por aceptar formar parte del mismo y a los comisionados para la revisión del manuscrito, por sus valiosas aportaciones y comentarios que permitieron una mejor comprensión de éste.



Al M. en C. Blas Flores Pérez director de esta tesis, por el apoyo y asesoría que me proporcionó durante el desarrollo de este trabajo.



Al M. en C. José Manuel Méndez Olivell, por permitirme trabajar en el lab. 201, DCEP de Química Orgánica y su contribución en el desarrollo de este tema.



Al Dr. Fernando León C. por su contribución en el desarrollo de este trabajo.



Al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", por la ayuda económica parcial proporcionada por medio del proyecto CONACYT 2115-M9303, y el proyecto DDAFA M-210294, para la realización de este trabajo.



A los Dr. Héctor Durán, Dr. J. B. J. Manuel Juárez, Ing. Jesús Ramírez, M. en C. Margarita Romero, Dr. Marco A. Tafaya, Dr. Jorge Vargas y Dr. Nieves Zavala por su contribución en el desarrollo de este trabajo.



A la Dr. Alejandrina Acosta, Dr. Irene Audelo y al M. en C. Héctor Ríos por la elaboración de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H.



A la Dr. Marcela Gutiérrez y Dr. J. B. Draciela Chávez por la elaboración de los espectros de IR.



A las Dr. Patricia Elizalde y M. en C. Elba Rojas por la determinación de pureza.



**INDICE.**

<b>CONTENIDO.</b>	<b>PAGINA.</b>
I. INTRODUCCION.	1
II. OBJETIVOS.	6
III. ANTECEDENTES.	8
IV. RESULTADOS.	14
IV.1. Reacción de protección.	15
IV.2. Reacción de metalación y formilación.	15
IV.3. Reacción de desprotección.	16
IV.4. Reacción de condensación.	16
IV.5. Reacción de ciclización.	17
V. DISCUSION	18
V.1. Reacción de protección.	19
V.2. Reacción de metalación y formilación.	22
V.3. Reacción de desprotección.	25
V.4. Reacción de condensación.	29
V.5. Reacción de ciclización.	32
VI. CONCLUSIONES.	34
VII. PARTE EXPERIMENTAL	38
VII.1. Síntesis del bis(dimetilterbutil sili) éter del resorcinol.	39
VII.2. Síntesis del bis acetal etoxiétílico del resorcinol.	40
VII.3. Síntesis del dimetil éter del resorcinol.	40
VII.4. Síntesis del 2,6-dimetoxibenzaldehído.	41
VII.5. Síntesis del 2,6-dihidroxibenzaldehído.	42
VII.6. Síntesis del 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dimetilo.	43
VII.7. Síntesis del 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dietilo.	44
VII.8. Síntesis del 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dipotasio.	44
VII.9. Síntesis de la 5-metoxi-3-carboxicumarina.	45
VIII. BIBLIOGRAFIA.	46
IX. ESPECTROS.	49

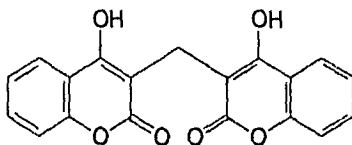
## ***I. INTRODUCCION.***



La mayoría de las cumarinas conocidas han sido aisladas de plantas, algunas de animales y otras de ciertos microorganismos<sup>1</sup>. Por ejemplo, se ha encontrado a la cumarina en extractos de la *haba tonka*<sup>2</sup>, de donde también se extrae la vainilla que se consume en México.

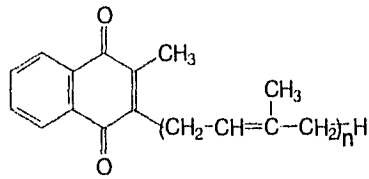
Se sabe que las cumarinas al ser ingeridas provocan hemorragias masivas en animales puestos a prueba, por lo que se ha prohibido la obtención de la vainilla por este método, debido al riesgo que representa extraer este compuesto de la *haba tonka*.

Esto también se observó con la planta del *trébol dulce*<sup>3</sup>, el cual fue el principal alimento del ganado. Al ser alimentado con esta planta, el ganado sufría de fuertes hemorragias, por lo que se realizaron algunos estudios epidemiológicos y se encontró la existencia de un factor en la dieta de estos animales, el cual era el causante de dichas hemorragias. Se aisló e identificó el compuesto, el que resultó ser un derivado de la cumarina, el bis-hidroxicumarol<sup>4</sup>.

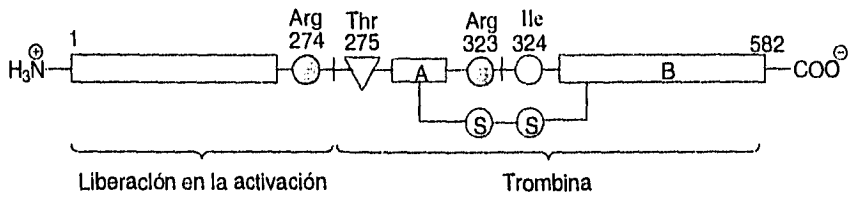


**Bis-hidroxicumarol**

Estudios farmacológicos y clínicos, revelaron que el bis-hidroxicumarol es un excelente anticoagulante en humanos, que compite con la vitamina K en el mecanismo de coagulación sanguínea, debido a que sus estructuras son similares. Se sabe que la vitamina K se requiere en la producción de protrombina, el cual es un precursor inactivo que se encuentra normalmente en la sangre y que así mismo es un componente importante en la coagulación sanguínea, por lo que el bis-hidroxicumarol activa algunas enzimas pero no las enzimas que producen la protrombina para la coagulación.

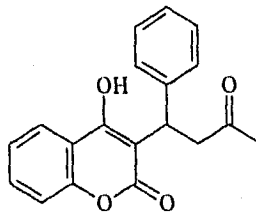


Vitamina K (n= 6, 7, 8, 9 ó 10.)



Estructura de la Protrombina

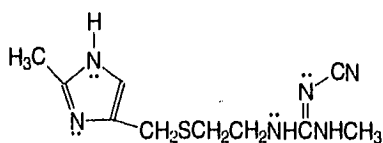
En otros trabajos realizados sobre este tema, se demostró, que la actividad biológica que presentan las cumarinas se debe sólo a un anillo de la cumarina. Esto se ha observado en otros compuestos cumarínicos, como la Warfarina<sup>5</sup>, el cual es un poderoso veneno para roedores, que mata por su actividad hemorrágica.



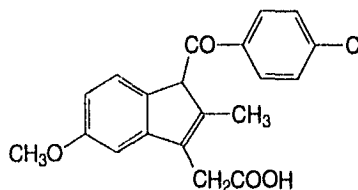
Warfarina

También se ha observado que los compuestos cumarínicos estimulan la actividad fagocitaria<sup>6</sup>. En una serie de estudios, en los que se administraron sustancias como la cimetidina o la indometacina (que son supresores efectivos en la formación de

macrófagos), se observó que se inhibe el efecto antimetastásico de la cumarina. Esto nos indica que la actividad biológica de los compuestos cumarínicos, depende de su efecto activador de macrófagos y no su actividad como anticoagulante.

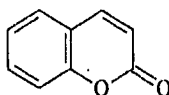


**Cimetidina**



**Indometacina**

La cumarina, es un compuesto con una baja actividad anticoagulante y se ha utilizado sola o en combinación con otros fármacos, en el tratamiento de melanomas y carcinomas renales metastásicos en humanos<sup>7</sup>, en los cuales se ha producido una disminución en la tasa de recurrencia durante la terapia, así como en la estabilización de la enfermedad después del tratamiento.



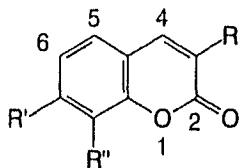
**Cumarina**

En fin, se ha demostrado que varias cumarinas tienen un efecto retardante en la evolución de neoplasias malignas en humanos.

Por otro lado, se han realizado estudios sobre el metabolismo<sup>8</sup> de la cumarina y se ha encontrado que la cumarina se hidroxila *in vivo*, lo cual se observó en muestras biológicas obtenidas de ciertos animales a los cuales se les suministró la cumarina a través de su dieta.

Por medio de cromatografía en papel se identificaron las cumarinas hidroxiladas, como la 3, la 7 y trazas de la 8-hidroxicumarina. Con base en estos resultados, los autores

concluyeron que la cumarina se biotransforma en compuestos hidroxilados, en los roedores y en los humanos<sup>9</sup>. De acuerdo a estos datos es posible que alguna de estas cumarinas hidroxiladas, tenga actividad inmuno-estimulante y antineoplásica<sup>10</sup> mayor que la cumarina misma.



**3-hidroxícumarina; R= OH, R'= R''= H**

**7-hidroxícumarina; R'= OH, R= R''= H**

**8-hidroxícumarina; R''= OH, R= R'= H**

Actualmente existen varios derivados de cumarinas<sup>11</sup> que se siguen estudiando debido a la actividad biológica que presentan.

## **II. OBJETIVOS.**

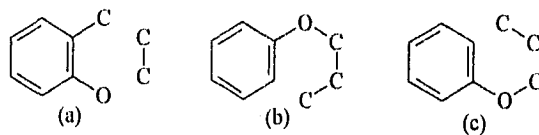
**- Estudiar la síntesis del 2,6-dihidroxibenzaldehído y del 2,6-dimetoxibenzaldehído.**

**- Probar su uso como intermediario en la síntesis de la 5-metoxi-3-carboxicumarina.**

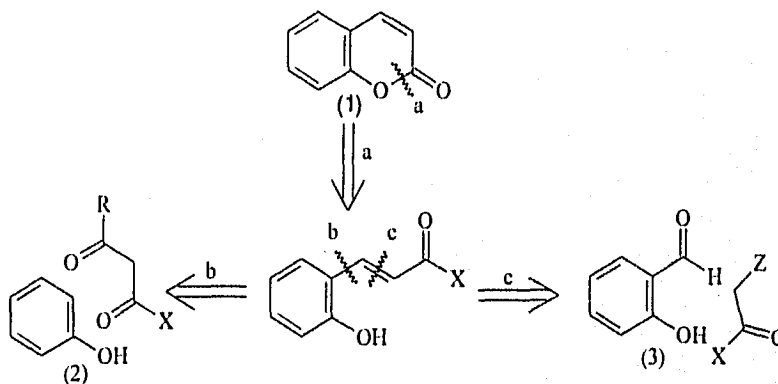
### **III. ANTECEDENTES.**

Las cumarinas se encuentran distribuidas ampliamente en la naturaleza y son una clase importante de compuestos debido a que presentan actividad biológica. Esto ha estimulado la búsqueda de métodos nuevos y más eficientes para la síntesis de algunos derivados cumarínicos.<sup>12</sup>

Las cumarinas y las cromonas pueden sintetizarse por reacciones de ciclización de compuestos bencenoides sustituidos adecuadamente. Se ilustran a continuación tres posibles estrategias para llevar a cabo la formación del anillo heterocíclico.

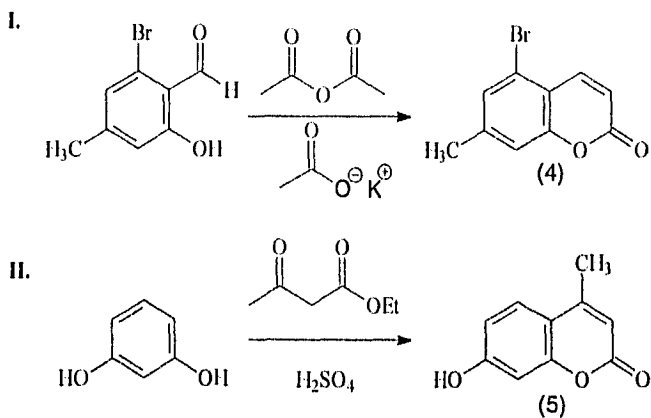


El siguiente análisis retrosintético de la cumarina (1), nos muestra que algún derivado de fenol (2) y el salicilaldehído (3), deberán ser materias primas de partida.

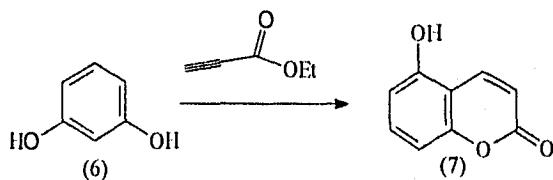




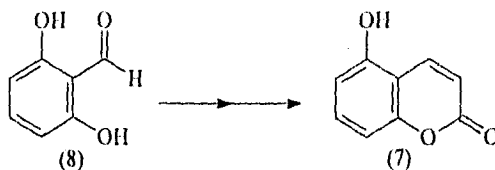
Se encontraron descritos dos ejemplos en la literatura<sup>13</sup>, los cuales muestran la viabilidad de estas estrategias y que son los siguientes:



El objetivo del presente trabajo fue el sintetizar la 5-hidroxicumarina (7), ya que como anteriormente se mencionó, la actividad de las hidroxicumarinas toman un papel importante en la farmacología y se tiene gran interés en sintetizar estos derivados de cumarina para su evaluación farmacológica como posible inmuno activador. En la literatura<sup>14</sup> se encontró descrita la síntesis de esta cumarina, partiendo del resorcinol (6) y el propiolato de etilo.



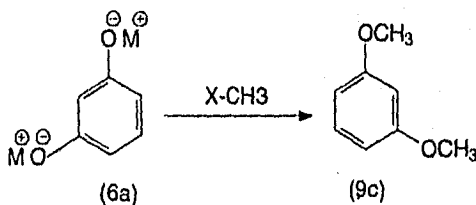
Siguiendo la metodología descrita por el autor, no nos fue posible obtener este compuesto, por lo que fue necesario pensar en otra estrategia sintética. Al analizar las 2 posibilidades sintéticas ya discutidas en el análisis retrosintético, consideramos que el 2,6-dihidroxibenzaldehído (8) era el sustrato adecuado para lograr nuestro objetivo.



Por los resultados obtenidos anteriormente en nuestro laboratorio, descartamos el uso de la reacción tipo Perkin y decidimos hacer uso de la reacción tipo Knoevenagel<sup>15</sup> para la etapa final.

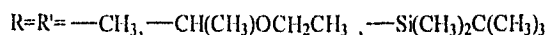
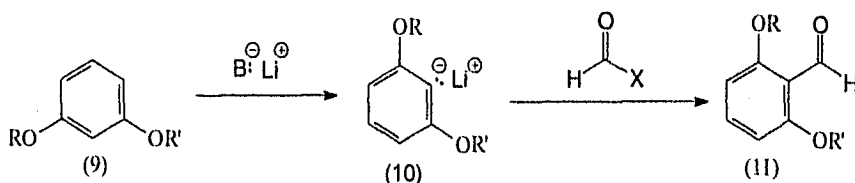
Debido a que el 2,6-dihidroxibenzaldehído (8) no es un compuesto comercial, fue necesario sintetizarlo basándonos en la síntesis realizada por Adams y col. (1948 y 1952). Realizando una metalación sobre el resorcinol protegido (9) y una posterior formilación en la posición 2, sería la ruta adecuada.

La protección por metilación de los grupos fenólicos se puede realizar por medio de una reacción tipo Williamson, que consiste de la formación del fenóxido (6a), el cual atacará al metilo, que deberá tener un buen grupo saliente y de esta manera obtener el dimetil éter del resorcinol<sup>16</sup> (9c).



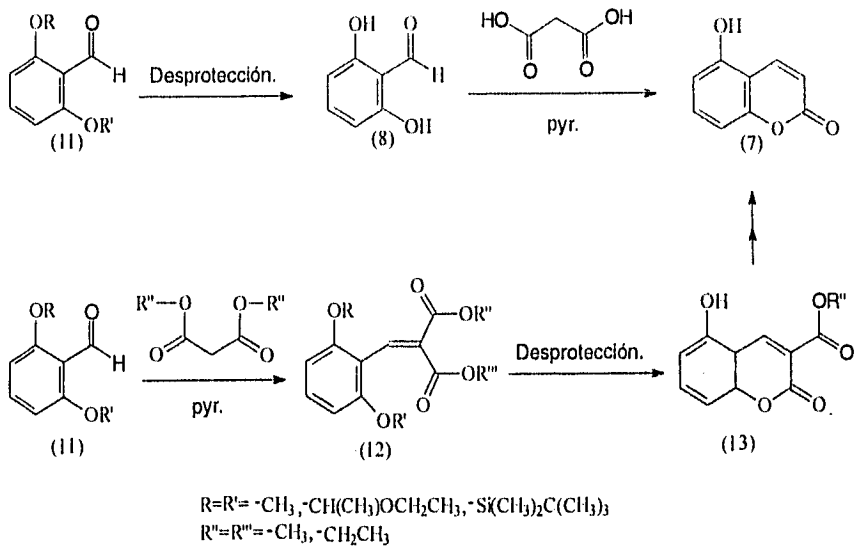
Existen otros sustratos con los que se puede realizar la protección y los cuales se pueden eliminar cuando la protección ya no sea necesaria. El etilvinil éter<sup>17</sup> y el cloruro de dimetil terbutilsilano<sup>18</sup> son algunos de los compuestos que se pueden utilizar para llevar a cabo la protección de el resorcinol, como posibles vías alternas para la obtención del 2,6-dihidroxibenzaldehído (8).

Una vez protegido el resorcinol, el siguiente paso fue formular la posición 2 del resorcinol<sup>19</sup>. Primero había que realizar una reacción de metalación para formar el carbanión (10), (era de esperarse que la metalación fuese regioselectiva<sup>20</sup> en la posición 2, debido a que el hidrógeno en esta posición es el más ácido) y posteriormente había que adicionar algún agente formilante en las condiciones adecuadas para obtener el compuesto orto-protégido<sup>21</sup>(11). Los resultados obtenidos se mostrarán y se discutirán más adelante.



Una vez obtenido el benzaldehído orto-protégido (11), se llevó a cabo sobre de él la reacción tipo Knoevenagel.

Consideramos dos posibilidades para alcanzar nuestro objetivo: la primera fue desproteger y hacer reaccionar al 2,6-dihidroxibenzaldehído (8) obtenido, con el ácido malónico. La segunda<sup>22</sup> fue utilizar el aldehído protegido, llevar a cabo la reacción con el éster etílico ó metílico del ácido malónico y posteriormente desproteger.



Aunque la segunda ruta aparenta ser más larga, ésta nos dio mejores resultados, la discusión de los resultados obtenidos se hace más adelante.

## ***IV. RESULTADOS.***

#### IV. Resultados Experimentales.

##### IV.1. Reacción de Protección.

En la **tabla 1**, se muestran los productos de las protecciones realizadas al resorcinol.

**TABLA 1.** Diferentes derivados protegidos del resorcinol.

Compuesto/Nombre.	Estructura	Rendimiento
(9a)/ bis (dimetilterbutil silil) éter del resorcinol.		90 %
(9b)/bis acetal etoxietílico del resorcinol.		70 %
(9c)/dimetil éter del resorcinol.		80 %

Los compuestos se caracterizaron por espectroscopia de IR y RMN-<sup>1</sup>H, los cuales se discuten más adelante.

##### IV.2. Reacción de Metalación y Formilación.

En la **tabla 2**, se muestran los resultados de la formilación realizadas al resorcinol, una vez protegido

**TABLA 2.** Productos de formilación.

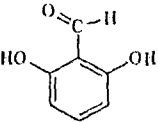
Compuesto/Nombre.	Estructura	P. de Fusión	Rendimiento
(11a)/ 2,6-bis (dimetil terbutil silioxi) benzaldehído.		-----	No hay reacción
(11b)/ 2,6-bis acetal etoxietílico benzaldehído.		-----	trazas
(11c)/ 2,6 dimetoxi benzaldehído.		81-83 °C	70 %

Los resultados de la **tabla 2**, se discuten más adelante. Los compuestos se caracterizaron por espectroscopia de IR, RMN-<sup>1</sup>H y sólo se analizó el compuesto (11c) por espectrometría de Masas.

### IV.3. Reacción de desprotección.

En la **tabla 3**, se observa el compuesto (8), nuestro intermediario potencia para la síntesis de la 5-hidroxicumarina.

**TABLA 3.** Producto de la demetilación.

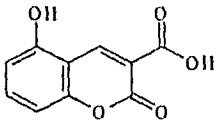
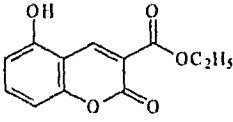
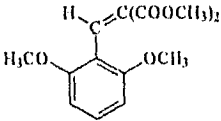
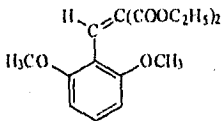
Compuesto/nombre.	Estructura.	P. de Fusión.	Rendimiento.
(8)/ 2,6-dihidroxi benzaldehído.		136-138 °C	30 %

El compuesto (8), se caracterizó por espectroscopia de IR, RMN-<sup>1</sup>H y espectrometría de Masas, los cuales se discuten más adelante.

### IV.4. Reacción de Condensación.

En la **tabla 4**, se muestran los resultados de la reacciones de condensación tipo Knoevenagel, realizadas con los compuestos (8) y (11c).

**TABLA 4.** Productos obtenidos de las condensaciones.

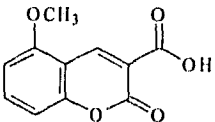
Compuesto/nombre.	Estructura.	P. de Fusión.	Rendimiento.
(7a)/ 3-carboxi-5-hidroxicumarina.		-----	No hay reacción.
(7b)/ 5-hidroxi-3-carboxilato de etilo.		-----	Trazas
(12a)/ 2,6-dimetoxi benciliden malonato de dimetilo.		68-70 °C	70 %
(12b)/ 2,6-dimetoxi benciliden malonato de dietilo.		69-71 °C	70 %

Los compuestos (12a) y (12b) se caracterizaron por espectroscopia de IR, RMN-<sup>1</sup>H y sólo se caracterizó al compuesto (12a) por espectrometría de Masas, los cuales se discuten mas adelante.

#### IV.5. Reacción de Ciclización.

En la tabla 05, se observa el único compuesto que se obtuvo por reacción de ciclización.

**TABLA 05.** Producto de la reacción de ciclización.

Compuesto/nombre.	Estructura.	P. de Fusión.	Rendimiento
(13a)/ 5-metoxi-3-carboxicumarina	 The structure shows a coumarin core with a methoxy group (-OCH <sub>3</sub> ) at the 5-position and a carboxylic acid group (-COOH) at the 3-position.	212-214 °C	35 %

Este compuesto (13a), se caracterizó por espectroscopia de IR y RMN-<sup>1</sup>H, los cuales se discuten más adelante.



***V. DISCUSSION.***

## V. Discusión.

### V.1. Reacción de protección.

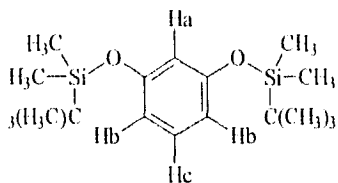
Las reacciones de protección de fenoles se realizan tomando en cuenta que el grupo protector se elimine, cuando la protección ya no sea necesaria. Es por esto que se seleccionó a parte de la protección con sulfato de dimetilo, al etilvinil éter y al cloruro de dimetiltterbutil silano, los cuales pueden ser eliminados más fácilmente que el metilo.

#### • Reacción de protección con el cloruro de dimetiltterbutil silano (TBSCI).

En esta reacción se obtuvo un éter entre el TBSCI y el compuesto fenólico, utilizando como base el imidazol. Esta se llevó a cabo, al mezclar en una disolución de tetrahidrofurano y dimetilformamida (THF-DMF, 2:1), el resorcinol con el imidazol, para posteriormente agregar a otra mezcla que contenía al TBSCI en disolución de tetrahidrofurano y dimetilformamida (THF-DMF, 2:1). La reacción se realizó bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación constante, se le dio un tiempo de reacción por 24 hrs. a temperatura ambiente. El avance de la reacción se siguió por c.c.f., observándose dos manchas: una del compuesto monosilado (más polar) y la otra del compuesto disilado (menos polar). Al observar que no había una buena proporción del compuesto disilado se agregó otro equivalente de TBSCI, se calentó ligeramente a 30 °C durante 3 hrs. La reacción se siguió por c.c.f., observándose una mejoría, se lavó con un poco de agua, se extrajo con acetato de etilo, se aisló y se purificó el compuesto, obteniéndose un rendimiento del 90 %. El compuesto (9a) es un líquido incoloro y se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas que a continuación se describe.

**Espectro 01.** IR (CHCl<sub>3</sub>), 2956 y 2858 cm<sup>-1</sup> enlace C-H de los metilos, metilenos, 1588, 1478 cm<sup>-1</sup> enlace -C=C- conjugado, 1176 y 944 cm<sup>-1</sup> enlace C-C de t-butilo, 1258 y 832 cm<sup>-1</sup> enlace Si-Alquilo señal característica.

**Espectro 02.** RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 0.18 ppm (s, 12H), 0.96 ppm (s, 18H), 6.33 ppm (Ha, t, J<sub>ab</sub>= 2.1 Hz), 6.49 ppm (Hb; dd, J<sub>bc</sub>= 7.8 Hz, J<sub>ba</sub>= 2.1 Hz), 7.03 ppm (Hc, dd, J<sub>cb</sub>= 7.8 Hz).



(9a)

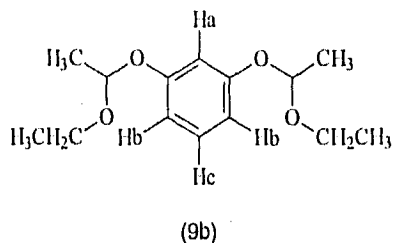
• **Protección con etilvinil éter.**

La reacción consiste en la adición del compuesto fenólico al doble enlace del éter enólico, en este caso al etilvinil éter, catalizada por un ácido. El ácido participa en la formación del carbocatión correspondiente al éter vinílico y éste se combina con el resorcinol para formar así el bis-acetal etoxietílico del resorcinol (9b).

La técnica que sugieren Grant y col. (1963), para la protección del resorcinol, se modificó de la siguiente manera: primero se mezcló el etilvinil éter con tetrahidrofurano seco y por otra parte se mezcló el resorcinol con tetrahidrofurano seco con unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, esta mezcla se agregó lentamente, a través de un embudo de adición, al matraz que contenía la disolución del etilvinil éter. Al terminar la adición, la reacción se siguió por c.c.f. y después de 24 hrs. de reacción a temperatura ambiente y con agitación constante, bajo atmósfera de nitrógeno, aparecieron dos manchas en la cromatoplaça, una que correspondía al compuesto monoacetalico (más polar) y la otra mancha que se observó en mayor proporción que correspondía al compuesto diacetalico (menos polar). Al terminar el tiempo de reacción es muy importante tratar a la mezcla con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con el fin de eliminar el ácido y evitar que se polimerice el etilvinil éter que no reaccionó. Se aisló y purificó el producto por cromatografía en columna con soporte de sílice, se utilizó como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (80:20). El bis-acetal etoxietílico del resorcinol (9b) es un líquido incoloro, que se obtiene con un rendimiento del 70 %. El producto (9b) se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos que a continuación se describen.

**Espectro 03, IR** ( $\text{CHCl}_3$ ) 2980  $\text{cm}^{-1}$  enlace C-H, 1598, 1486  $\text{cm}^{-1}$  enlace -C=C- conjugado, 1178 a 1046  $\text{cm}^{-1}$  enlace C-O, del acetal mixto.

**Espectro 04**, RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 1.19 ppm (t, 6H), 1.47 ppm (d, 6H), 3.50 y 3.55 ppm (c, 2H), 3.74 y 3.79 ppm (c, 2H) 5.34 ppm (c, 2H), 6.61 ppm (Hb, dd, J<sub>bc</sub>= 7.95 Hz, J<sub>ca</sub>= 2.4 Hz), 6.65 ppm (Ha, dd, J<sub>ab</sub>= 2.4 Hz), 7.14 ppm (Hc, dd, J<sub>cb</sub>= 7.8 Hz).

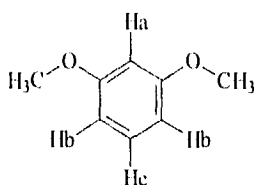


**•Protección con sulfato de dimetilo.**

La protección del resorcinol se llevó a cabo al mezclar el resorcinol en metanol seco y a la solución obtenida se le agregó sodio metálico para formar el fenóxido correspondiente. Por último, se agregó el sulfato de dimetilo lentamente a través de un embudo de adición, para formar así el dimetil éter del resorcinol (9c). La mezcla de reacción se calentó a reflujo 3 hrs. La reacción se siguió por c.c.f. y se observaron dos manchas: una que corresponde al compuesto monometilado (más polar) y otra al compuesto dimetilado (menos polar). Estos compuestos se aislaron y se purificaron por cromatografía en columna con soporte de sílice, se utilizó como eluyente una mezcla 80:20 hexano-acetato de etilo. El producto (9c), es un líquido incoloro, aceitoso, con aroma peculiar y se obtuvo con un rendimiento del 80%. El compuesto (9c) se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos que a continuación se describen.

**Espectro 05:** IR (CHCl<sub>3</sub>) 2956, 2834 cm<sup>-1</sup> enlace H-C del CH<sub>3</sub>-O-Ar, 1596,1492 cm<sup>-1</sup> enlace C=C conjugado, 1460 cm<sup>-1</sup> enlace C-O, del metil éter.

**Espectro 06:** RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 3.78 ppm (s, 6 H), 6.48 ppm (Ha, dd, J<sub>ab</sub>= 2.1 Hz), 6.51 ppm (Hb, dd, J<sub>ca</sub>= 2.1 Hz, J<sub>bc</sub>= 8.55 Hz), 7.19 ppm (Hc, dd, J<sub>cb</sub>= 8.55 Hz).



(9c)

## V.2. Reacción de metalación y formilación.

Esta parte es la más importante debido a que, a través de estas dos reacciones se pueden obtener compuestos orto-prottegidos como lo es el compuesto (11c), el cual fue un importante intermediario para poder llevar a cabo la obtención de los compuestos (7a) y (13a).

El método general es el siguiente: la metalación se realizó utilizando compuestos organometálicos (n-BuLi o t-BuLi) para generar el carbanión correspondiente a los compuestos (11a), (11b) y (11c), utilizando tetrahidrofurano (THF) seco como disolvente, a -78° C y bajo atmósfera de nitrógeno, se mantuvo esta temperatura durante 3 ó 4 hrs al terminar la adición del compuesto organometálico. Se obtiene un mejor rendimiento del producto, cuando la mezcla de reacción se mantiene más tiempo a -78° C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó a esta temperatura durante toda la noche (12 hrs), con agitación constante. Después se agregó lentamente la N-metilformanilida y al terminar la adición, se calentó ligeramente a 30°- 35° C durante 3 hrs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución de ácido sulfúrico al 10 % en frío. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío.

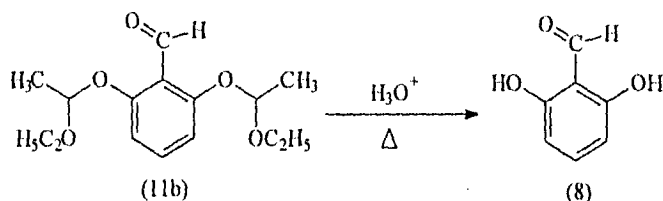
### • Reacción de metalación y formilación con el bis(dimetilterbutil sili) éter del resorcinol (9a).

Al tratar de llevar a cabo esta reacción no logramos obtener el producto de formilación, no obstante, que se hicieron varios intentos, al utilizar en la reacción de metalación n-butil litio (n-BuLi) y en algunos casos se modificaron las condiciones de reacción, sin

llegar a obtener el compuesto (11a), lo que nos llevó a pensar que existe impedimento estérico con el grupo dimetilterbutil sililo, debido a que es una molécula voluminosa.

•**Reacción de metalación y formilación con el bis acetal etoxilético del resorcinol (9b).**

La formilación del compuesto (9b) no se logró llevar a cabo en forma eficiente, probablemente debido otra vez a lo voluminoso del grupo protector. Se pensó originalmente que el tratamiento ácido a la mezcla de reacción nos ahorraría un paso, ya que se sabe que este grupo protector se puede eliminar bajo estas condiciones.



Esquema 1.

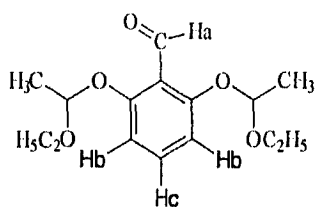
Desafortunadamente, después de hacer el tratamiento ácido, se observó por c.c.f. una mezcla compleja y difícil de purificar.

Para tratar de resolver el problema (con el fin de disminuir el número de subproductos en la mezcla de reacción), se evitó el tratamiento ácido y sólo se trató con agua a la mezcla de reacción. A la fase orgánica se le tomó una cromatoplaça y no se observó una disminución de los subproductos, por lo que se decidió hacer nuevamente los lavados con ácido, pero se lavó inmediatamente con agua. Al tomar otra c.c.f. se observó una disminución en el número de subproductos. La mezcla de reacción se intentó aislar y purificar por cromatografía en columna con soporte de sílice, se utilizó como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo, sin lograr el objetivo. Entonces se decidió aislar y purificar por cromatografía en capa fina preparativa, en una placa de 20x20, en la que se aplicaron 80 mg del producto crudo. Se colocaron en la placa y se utilizó como eluyente una mezcla de cloroformo-metanol (99:1). No se pudo purificar completamente el producto, se envió a analizar por espectroscopía de IR Y RMN-<sup>1</sup>H y se observaron en los

espectros las señales características del compuesto (11b), que a continuación se discuten.

IR.(CHCl<sub>3</sub>), 2978 cm<sup>-1</sup> enlace C-H, 1724 cm<sup>-1</sup> enlace C=O de un aldehído aromático, 1140-1050 cm<sup>-1</sup> enlace de C-O del acetal mixto.

RMN-<sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>/DMSO), 1.2 ppm (t, 6H), 1.5 ppm (d, 6H), 3.7 ppm (m, 4H), 5.4 ppm (m, 2H), 6.7 ppm (Hb, m), 7.2 ppm (Hc, m), 9.6 ppm (Ha, s).



(11b)

En las reacciones de metalación anteriores también se utilizó *ter*-butil litio (t-BuLi), ya que se sabe que en general es mejor agente metalante que el *n*-butil litio (n-BuLi), pero no observamos ningún efecto positivo, probablemente debido al volumen del *ter*-butil litio (t-BuLi).

• **Reacción de metalación y formilación con el dimetil éter del resorcinol (9c).**

Al seguir el método general ya comentado, obtuvimos un sólido amarillo claro, el cual se recrystalizó por par de disolventes, como hexano-acetato de etilo o con tolueno. El 2,6-dimetoxibenzaldehído (11c) se puede preparar al utilizar indistintamente dos compuestos organometálicos para llevar a cabo la reacción de metalación. Los rendimientos obtenidos se muestran en la tabla 6.

**TABLA 6.** Metalación utilizando diferentes compuestos organometálicos.

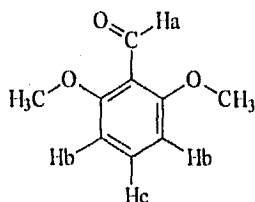
Compuesto	Organometálico	Producto	Rendimiento
(9c)	<i>n</i> -butil litio	(11c)	80 %
(9c)	<i>ter</i> -butil litio	(11c)	60 %

Como se puede observar, se obtiene un mejor rendimiento al utilizar n-butil litio (n-BuLi), en lugar del ter-butil litio (t-BuLi). Este resultado se puede explicar en base al impedimento estérico que existe tanto de parte del grupo protector del compuesto (9c), como del compuesto organometálico. En base en estos resultados, se puede afirmar que la presencia de grupos voluminosos dificultan la reacción de metalación, lo que hace que la velocidad de la misma disminuya, es decir, que este es probablemente el paso lento de la reacción. El compuesto (11c) se caracterizó por sus datos espectroscopicos los que a continuación se discuten.

**Espectro 07:** IR (KBr), 2896, 2878cm<sup>-1</sup> enlace H-C aromático, 1678,1592 cm<sup>-1</sup> señal C=O de aldehído aromático, 1460 cm<sup>-1</sup> enlace C-O del metil éter, 1258 y 1112. cm<sup>-1</sup> enlace C=O conjugado.

**Espectro 08:** RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 3.85 ppm (6H, S), 6.55 ppm (Hb, d, J<sub>orto</sub>= 8.5 Hz), 7.41 ppm (Hc, t, J<sub>orto</sub>= 8.5 Hz), 10.41 ppm (Ha, s).

**Espectro 09:** Masas, m/e 166 (m<sup>+</sup>,100).

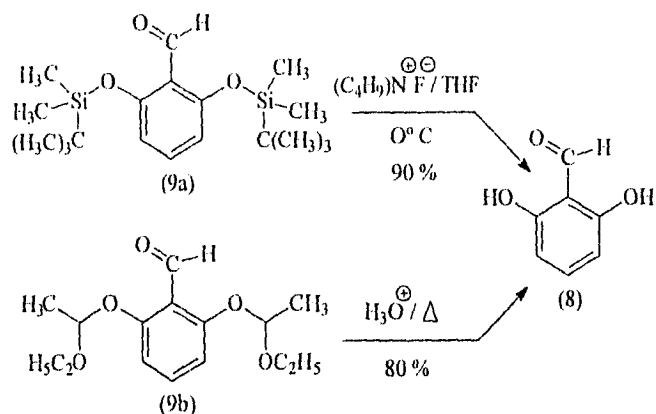


(11c)

### V.3. Reacciones de desprotección.

En esta parte, cabe mencionar la importancia del por qué el uso de otros grupos protectores, como el acetil mixto y el dimetilterbutil sililo (TBS), ya que se pensaba obtener con más facilidad el intermedario 2,6-dihidroxibenzaldehído (8), dado que la eliminación de estos grupos protectores se realiza, en general, con buenos rendimientos. El resultado que se esperaba obtener, se observa en el siguiente esquema.





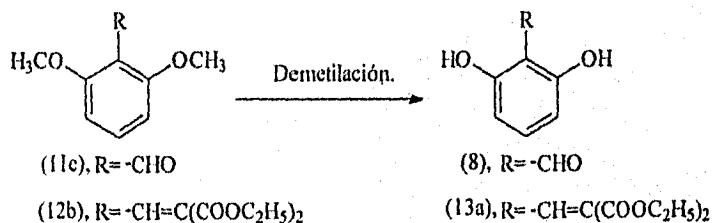
Esquema 2

Como por estas rutas de síntesis no fue posible obtener el 2,6-dihidroxibenzaldehído (8), se decidió realizar estudios para la demetilación con el 2,6-dimetoxibenzaldehído (11c), ya que disponíamos de este compuesto en cantidad suficiente.

• **Reacción de demetilación.**

Para el 2,6-dimetoxibenzaldehído (11c), se probaron varios métodos de desprotección o demetilación, ya que se deseaba encontrar el método más eficiente para obtener el 2,6-dihidroxibenzaldehído (8). En la **tabla 7** se muestran los métodos de demetilación<sup>23</sup> utilizados.

REACCION:



**TABLA 07.** Reacciones de demetilación.

Compuesto	Condiciones de reacción	Producto	Rendimiento
(11c)	1. Cloruro de trimetil silano en acetonitrilo y yoduro de sodio bajo atm. de nitrógeno a temp. ambiente.	(8)	1. No hay reacción.
(11c)	2. Bromuro de trimetilsilano en diclorometano a temp. ambiente por 48 hrs, bajo atm de nitrógeno.	(8)	2. No hay reacción.
(11c)	3. yoduro de tetrabutil amonio en cloroformo y con trifloruroeterato de boro, se mantiene a temp. de 60-65° C, durante 6 hrs.	(8)	3. No hay reacción.
(11c)	4. Cianuro de potasio en dimetil sulfóxido a reflujo con temp. de 180° C durante 4 hrs.	(8)	4. No hay reacción
(11c)	5. Triyoduro de aluminio en acetonitrilo a reflujo con temp. de 80° C durante 4 hrs.	(8)	5. No hay reacción.
(11c)	6. Triyoduro de aluminio en disulfuro de carbono a reflujo con temp. de 80°C durante 4 hrs.	(8)	6. 30 %
(11c)	7. Tribromuro de boro en diclorometano a temp. de -78° C, durante 24 hrs.	(8)	7. 30 %.
(12b)	8. Tribromuro de boro en diclorometano a temp. de -78° C, durante 24 hrs.	(13a)	8.No hay reacción

En cada uno de los casos anteriores, se siguieron las condiciones de reacción que los autores describen para cada metodología, sin que obtuviéramos resultados favorables. Pensando en que el grupo carbonilo influye negativamente en la desprotección del compuesto (11c), al dar lugar a productos de polimerización antes que demetilarse. En base a los resultados obtenidos, se investigaron otros métodos de demetilación y encontramos dos métodos: uno que utiliza triyoduro de aluminio ( $AlI_3$ ) utilizando diferentes disolventes y el otro con tribromuro de boro ( $BBr_3$ ), a baja temperatura.

**•Demetilación con triyoduro de aluminio ( $AlI_3$ ).**

En este método, primero se tiene que preparar el ácido de Lewis, el triyoduro de aluminio, para llevar a cabo la demetilación. La preparación del triyoduro de aluminio consiste en mezclar aluminio granular seco con yodo en disulfuro de carbono ó

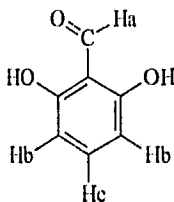
acetonitrilo, los cuales deben de estar secos, en nuestro caso obtuvimos mejor resultado utilizando disulfuro de carbono.

La mezcla se calentó a una temperatura de 80° C con baño de aceite, durante 3 hrs aproximadamente, hasta que el color café del yodo desapareció. El sistema debe de estar perfectamente sellado y con atmósfera de nitrógeno. Una vez que se preparó el trioduro de aluminio se dejó enfriar a 50° C y se le agregó a través de una jeringa, una disolución del compuesto (11c) en disulfuro de carbono o acetonitrilo, se calentó nuevamente a 80° C durante 4 hrs, se siguió el avance de reacción por c.c.f. Se trató con solución de tiosulfato de sodio a la mezcla que contenía disulfuro de carbono y con hidróxido de sodio al 10 % si el disolvente era acetonitrilo. Se realizaron extracciones con éter y se secó con sulfato de sodio anhidro. El compuesto se purificó y se aisló por cromatografía en columna, en la cual se utilizó como eluyente una mezcla de cloroformo-metanol (95:5). El compuesto (8) se caracterizó por sus datos espectroscopicos que a continuación se discuten.

**Espectro 10**, IR (KBr), 3276  $\text{cm}^{-1}$  enlace O-H aromático, 1650  $\text{cm}^{-1}$  enlace C=O de un aldehído aromático, 1234  $\text{cm}^{-1}$  enlace C=O conjugado.

**Espectro 11 y Espectro 11-A**, RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 6.20 ppm (Hb, d,  $J_{\text{ortho}} = 8.26$  Hz), 7.09 ppm (Hc, t,  $J_{\text{ortho}} = 8.3$  Hz), 10.19 ppm (Ha, s), 10.71 ppm (s, O-H) desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ .

**Espectro 12**, Masas, m/e 138 ( $m^+$ , 100).



(8)

#### • Demetilación con tribromuro de boro ( $\text{BBr}_3$ ).

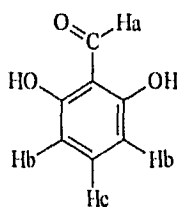
Se mezcló el tribromuro de boro con diclorometano seco, se mantuvo el sistema perfectamente sellado bajo atmósfera de nitrógeno con agitación constante y con temperatura de -78° C. A esta mezcla se le agregó a través de una jeringa una disolución del compuesto (11c) en diclorometano seco, una vez que se terminó la adición se

mantuvo a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 3 hrs. mas, (se observó que se obtiene un mejor rendimiento a esta temperatura y tiempo) y después se dejó toda la noche (12 hrs.) a temperatura ambiente, la reacción se siguió por c.c.f. Cuando se observó que la materia prima había desaparecido, la mezcla de reacción se aisló por extracción con éter etílico o acetato de etilo y después se separó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó como eluyente una mezcla de cloroformo-metanol (95:5). Se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, que cristalizó por par de disolvente hexano-acetato de etilo. El compuesto (8) se caracterizó por sus datos espectroscópicos, los que a continuación se discuten.

**Espectro 10**, IR (KBr),  $3276\text{ cm}^{-1}$  enlace O-H aromático,  $1650\text{ cm}^{-1}$  enlace C=O de un aldehído aromático,  $1234\text{ cm}^{-1}$  enlace C=O conjugado.

**Espectro 11 y Espectro 11-A**, RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 6.20 ppm (Hb, d,  $J_{\text{orto}} = 8.26\text{ Hz}$ ), 7.09 ppm (Hc, t,  $J_{\text{orto}} = 8.3\text{ Hz}$ ), 10.19 ppm (Ha,s), 10.71 ppm (s, O-H) desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ .

**Espectro 12**, Masas, m/e 138 ( $m^+$ , 100)



(8)

#### IV.4. Reacción condensación.

La reacción de condensación que se llevó a cabo, fue la reacción tipo Knoevenagel, la cual consiste en la formación *in situ* de un carbanión, por abstracción de un protón alfa a dos grupos atractores de electrones; una vez generado el carbanión, éste ataca al carbono del carbonilo. En la **tabla 8** se muestran las diferentes condiciones<sup>24</sup> que se probaron.

REACCION GENERAL:

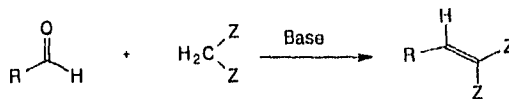


TABLA 8. Reacciones de condensación.

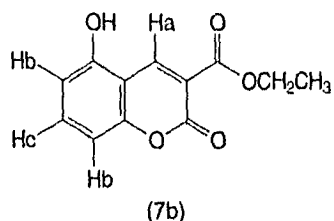
Compuesto	Medio de reacción	Producto	Rendimiento
(8)	Ac. malónico/piridina, unas gotas de anilina, a 100° C.	(7a)	No hay reacción.
(8)	Malonato de dietilo/piridina, unas gotas de piperidina, a 100° C.	(7b)	Trazas
(11c)	Malonato de dimetilo/piridina, unas gotas de piperidina, a 100° C.	(12a)	70 %
(11c)	Malonato de dietilo/piridina, unas gotas de piperidina, a 100° C.	(12b)	70 %

A cada una de las reacciones realizadas, se le trató con ácido clorhídrico 2 N, se aisló la mezcla de reacción por extracción con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna, se utilizó como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo.

La reacción entre el compuesto (8) y el ácido malónico no procedió, recuperándose materia prima. El compuesto (7b) no se logró aislar en forma pura de la mezcla compleja, obtenida al termino de la reacción, es más no se recuperó ni la materia prima. Este resultado nos sorprendió, porque esperábamos que la reacción fuera favorable. Se envió a analizar por espectroscopia de IR y RMN-<sup>1</sup>H, la fracción donde había una mayor cantidad de producto. En los espectros se observaron las señales características del compuesto (7b), las cuales se discuten a continuación.

IR (KBr), 3390 cm<sup>-1</sup> enlace O-H aromático, 1762, 1684 cm<sup>-1</sup> enlace C=O de la lactona.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/DMSO), 1.1 ppm (3H, m), 4.1 ppm (2H, m), 6.5 ppm (Hb, dd, J<sub>ortho</sub> = 8.1 Hz), 7.2 ppm (Hc, dd), 8.7 ppm (Ha, s), 10.3 ppm (s, O-H).



Pensando en que los hidroxilos impedían de alguna manera la reacción, se decidió llevar a cabo la reacción tipo Knoevenagel sobre el compuesto (11c). Al realizar la reacción tipo Knoevenagel con este compuesto, ésta procedió sin ningún problema, lo cual nos indicó que este tipo de reacción sobre el sustrato (8), no está sujeta al impedimento estérico.

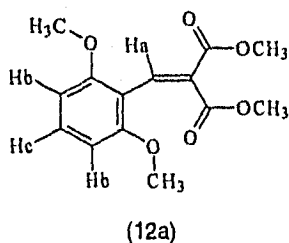
Los productos (12a) y (12b) son muy parecidos y sólo los diferencia un poco el color del sólido, ya que el compuesto (12a) es más claro que el compuesto (12b). Es importante mencionar que el compuesto (12b) se mandó a analizar por cromatografía de gases, ya que era importante saber su grado de pureza, debido a que se realizarían diversos estudios para determinar su actividad farmacológica. Estos compuestos se caracterizaron por sus datos espectroscópicos que a continuación se discuten.

**Compuesto (12a).**

**Espectro 13,** IR (KBr) 2950 y 2840  $\text{cm}^{-1}$  enlace O-CH<sub>3</sub> aromático, 1744 y 1722  $\text{cm}^{-1}$  enlace C=O  $\alpha,\beta$  insaturado, 1268 y 1114  $\text{cm}^{-1}$  enlace CO-O del éster.

**Espectro 14,** RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 3.67 ppm (3H, s, CH<sub>3</sub>-O-CO-), 3.73 ppm (3H, s, CH<sub>3</sub>-O-CO-), 3.78 ppm (3H, s, CH<sub>3</sub>-O-Ar), 3.81 ppm (3H, s, CH<sub>3</sub>-O-Ar), 6.50 ppm (Hb, dd,  $J_{ortho}$  = 8.45 Hz), 7.28 ppm (Hc,  $J_{ortho}$  = 8.45 Hz), 7.97 ppm (s, Ha).

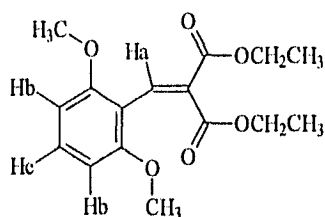
**Espectro 15,** Masas m/e 280( $m^{2+}$ , 30), 249 ( $m^+$ , 100).



### Compuesto (12b).

**Espectro 16**, IR (KBr), 2980, 2840  $\text{cm}^{-1}$  enlace O-CH<sub>3</sub> aromático, 1714  $\text{cm}^{-1}$  enlace C=O  $\alpha,\beta$  insaturado, 1260 y 1116  $\text{cm}^{-1}$  enlace CO-O del éster.

**Espectro 17**, RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 1.15 ppm (td, 6H), 3.65 ppm (s, 6H), 4.12 ppm (cd, 4H), 6.41 ppm (Hb, d, J<sub>ortho</sub> = 8 Hz), 7.20 ppm (Hc, t, J<sub>ortho</sub> = 8 Hz), 7.85 ppm (s, Ha).



(12b)

### IV.5. Reacción de ciclización.

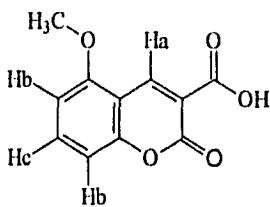
Esta reacción se llevó a cabo a través de la preparación del, 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dipotasio, al tratar al compuesto (12a) o (12b) con hidróxido de potasio en metanol seco, calentándose a reflujo durante 12 horas a una temperatura de 100°- 110° C. Al terminar el tiempo de calentamiento, el etanol se evaporó al vacío (esto es mejor que filtrar la sal obtenida como lo indica la técnica, ya que con esta variante no se pierde producto en la manipulación). Al compuesto iónico formado se le agregó ácido trifluoroacético (ATF) y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante durante 5 min, después se agregó el anhídrido trifluoroacético (ATFA), el cual va a participar en la ciclización demetilativa, es decir va a demetilar y a realizar la ciclización. Se dejó toda la noche (12 hrs) a temperatura ambiente, la reacción se siguió por c.c.f., al terminar el tiempo de reacción se eliminaron por evaporación al vacío, tanto el ácido trifluoroacético como el anhídrido del mismo ácido. Después el residuo se trató con agua y se filtró, se hicieron varios lavados con agua para tratar de eliminar el ácido residual. Se purificó por cromatografía en columna, se utilizó como eluyente diclorometano y después una mezcla de diclorometano-metanol (95:5). Con esta técnica no se purificó bien, por lo que tomamos una parte del producto crudo y se aisló por cromatografía en

capa fina preparativa, en una placa de 20x20, se eluyó con cloroformo-metanol y se obtuvo el compuesto (13a).

Estas condiciones de reacción se probaron tanto para el compuesto (12a), así como para el compuesto (12b), pero se trabajó mejor con el 2,6-dimetoxibecliden malonato de dimetilo (12a), ya que con éste compuesto hay menos producto de polimerización. La eliminación del TFA/ATFA que se utilizó es más fácil y por lo tanto su purificación más sencilla. El compuesto (13a) se caracterizó por sus datos espectroscópicos que a continuación se discuten.

**Espectro 18**, IR ( $\text{CHCl}_3$ ),  $3440\text{ cm}^{-1}$ , enlace O-H ácido,  $2928, 2955\text{ cm}^{-1}$  enlace  $\text{CH}_3\text{-O}$  aromático,  $1680\text{ cm}^{-1}$  banda ancha, enlace C=O,  $1210\text{ cm}^{-1}$  enlace CO-O de la lactona

**Espectro 19**, RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ), 3.90 ppm (3H, s), 6.83 ppm (Hb, dd), 7.5 ppm (Hc, t,  $J_{\text{ortho}} = 7.79\text{ Hz}$ ), 7.8 ppm (Ha, s), 8.9 ppm (O-H, sa)

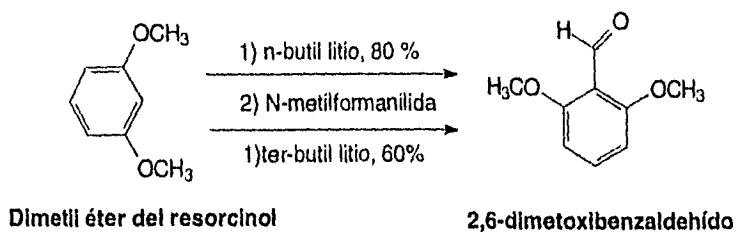


(13a)



## ***VI. CONCLUSIONES.***

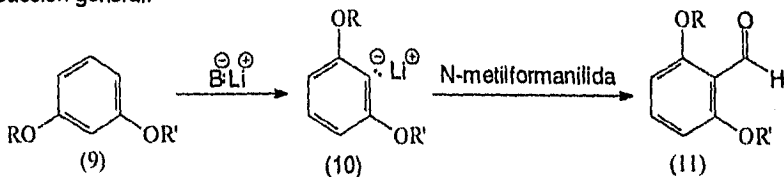
1) Es posible la reacción de metalación directa sobre el dimetil éter del resorcinol (9c) con n-butil litio ó ter-butil litio para obtener el 2,6-dimetoxibenzaldehído.



2) La reacción de metalación, sobre el dimetil éter del resorcinol es influenciada por el tamaño del agente metalante.

3) La formilación del resorcinol protegido es posible con el dimetil éter del resorcinol (9c), no así con el bis-acetal etoxietílico del resorcinol (9b), ni con el bis(dimetilterbutil silil) éter del resorcinol (9a), debido al menor impedimento estérico que presenta el diéter al momento de llevarse la reacción de metalación en la posición 2.

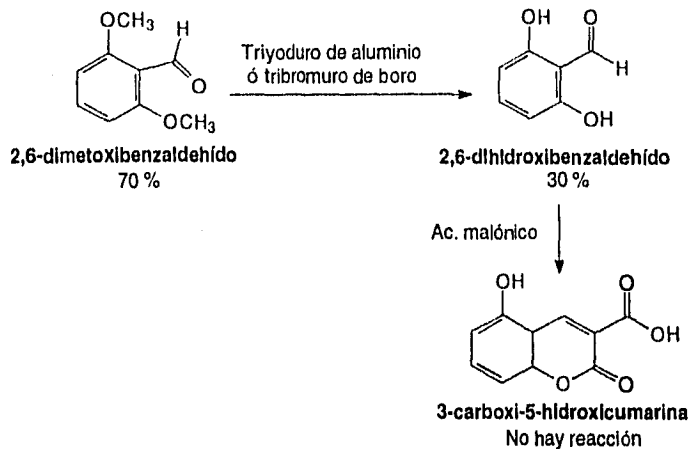
Reacción general:



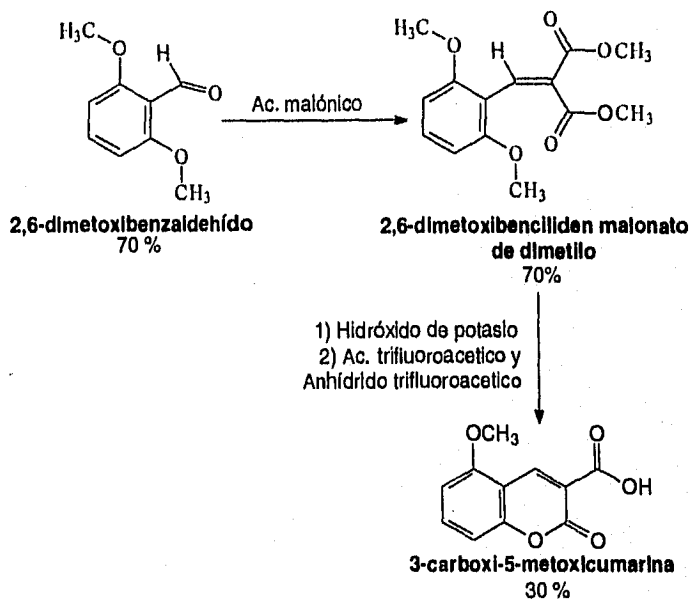
**Tabla 9.** reacción de metalación y formilación

Compuesto	R=R'	Rendimiento
(9a)	-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	No hay reacción
(9b)	-CH(CH <sub>3</sub> )OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Trazas
(9c)	-CH <sub>3</sub>	70 %

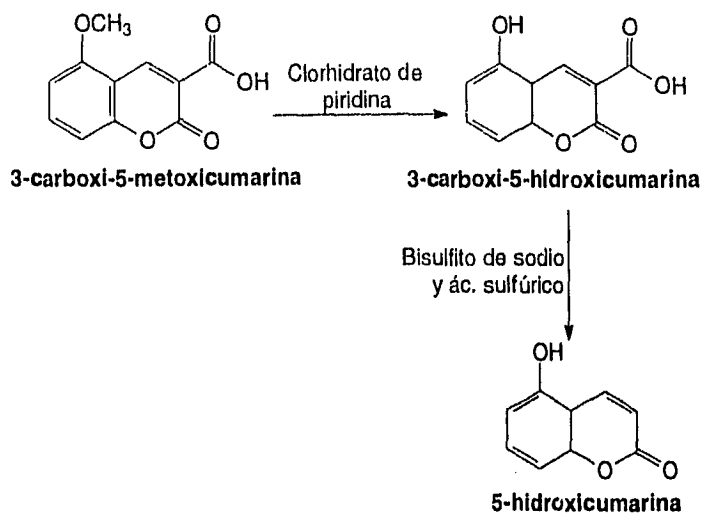
4). El 2,6-dihidroxibenzaldehído (8) no es un buen intermediario para la obtención de 3-carboxi-5-hidroxicumarina, debido a los subproductos de polimerización que presenta.



5) El 2,6-dimetoxibenzaldehído (11c) es un importante sustrato para la obtención de la 3-carboxi-5-metoxicumarina (13a), vía el intermediario 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dimetilo (12a).



6) La 3-carboxi-5-metoxicumarina (13a) es un intermediario potencial para obtener la 5-hidroxicumarina<sup>25</sup>.



**VII. PARTE EXPERIMENTAL.**

## Generalidades.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN-<sup>1</sup>H) fueron determinados al utilizar en cloroformo (CDCl<sub>3</sub>) y/o dimetil sulfóxido (DMSO) deuterados con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna en los espectrometros Varian VXR (300 MHz), Varian Gemini (200 Mhz) y Varian EM-390 (90 MHz), los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento (J), están dados en Hertz (Hz). Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s = singulete, d = doblete, dd = doble de doblete, t = triplete, m = señal múltiple compleja y sa = señal ancha. Los espectros de Masas fueron registrados en espectrometro Hewlett-Packard 5945A mediante la técnica de Impacto Electrónico (70 eV), se da el valor m/e del ion molecular M<sup>+</sup> y entre paréntesis se indica la abundancia relativa. Los espectros de Infra-Rojo (IR), se determinaron en un espectrofotómetro FTIR Perkin-Elmer 1600, las determinaciones se realizaron en película de cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) o pastilla de bromuro de potasio (KBr), las unidades se expresan en cm<sup>-1</sup>. En la cromatografía por columna se utilizó como soporte sílica-gel Merck (230-400 mesh ASTM). La cromatografía en capa fina (c.c.f.), se realizó en placas de vidrio de aproximadamente 20.0 cm largo x 5.0 cm de ancho, cubiertas con sílica-gel 60 GF254 como adsorbente y vapores de yodo como revelador. Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio anhidro. Las soluciones fueron concentradas al utilizar un rotavapor a presión reducida. El tetrahidrofurano (THF) empleado fue destilado sobre sodio y benzofenona. El disulfuro de carbono fue destilado sobre pentóxido de fósforo. El diclorometano fue destilado sobre hidruro de calcio. El acetonitrilo fue destilado sobre pentóxido de fósforo. Todos los reactivos empleados son de Aldrich .

### VII.1. Síntesis de bis(dimetilterbutil silil) éter del resorcinol (9a).

En un matraz de fondo redondo con dos bocas (juntas esmeriladas 14/20), equipado con embudo de adición y agitación magnética, se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno, 3.135 g (20.9 mmol) de cloruro de dimetilterbutilsilano con 8-10 ml de una mezcla de tetrahidrofurano-dimetilformamida (THF-DMF, 2:1). A esta mezcla se le agregó lentamente

mediante un embudo de adición, 1g (9.09 mmol) de resorcinol y 1.42 g (20.9 mmol) de imidazol en 10 ml de tetrahidrofurano-dimetilformamida (THF-DMF 2:1). Terminada la adición, la mezcla se dejó por 24 hrs. a temperatura ambiente con agitación, después se agregó un exceso de cloruro de dimetilterbutilsilano (1.42 g, 20.9 mmol) y se calentó ligeramente (30° C) por otras 3 hrs. Pasado el tiempo de reacción, se lavó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de calcio anhidro, se aisló y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto (9a), un líquido incoloro (2.76 g, 90 %).

IR 2956, 2858, 1588, 1478, 1176, 944, 1258, 832.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$  0.18 (s, 12H), 0.96 (s, 18H), 6.33 (Ha, t,  $J_{ab}$  = 2.1 Hz), 6.49 (Hb; dd,  $J_{bc}$  = 7.8 Hz,  $J_{ba}$  = 2.1 Hz), 7.03 (Hc, dd,  $J_{cb}$  = 7.8 Hz).

### VII.2. Síntesis de bis acetal etoxietílico del resorcinol (9b).

En un matraz de fondo redondo de dos bocas (juntas esmeriladas 14/20), equipado con embudo de adición y agitación magnética, se colocaron, bajo atmósfera de nitrógeno, 1.54 g (20.9 mmol) de etilvinil éter y 5 ml de THF seco. A esta mezcla se le agregó lentamente, mediante un embudo de adición, 1 g (9.09 mmol) de resorcinol en 5 ml de tetrahidrofurano seco, con algunas gotas de ácido clorhídrico concentrado. Terminada la adición se dejó la mezcla por 24 hrs. a temperatura ambiente y con agitación. Después la mezcla de reacción se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El producto se aisló y purificó por cromatografía en columna y se obtuvo el compuesto (9b), un líquido incoloro (1.6g, 70 %).

IR 2980, 1598, 1486, 1178; 1046.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$  1.19 (t, 6H), 1.47 (d, 6H), 3.50 y 3.55 (c, 2H), 3.74 y 3.79 (c, 2H) 5.34 (c, 2H), 6.61 (Hb, dd,  $J_{bc}$  = 7.95 Hz,  $J_{ba}$  = 2.4 Hz), 6.65 (Ha, dd,  $J_{ab}$  = 2.4 Hz), 7.14 (Hc, dd,  $J_{cb}$  = 7.8 Hz).

### VII.3. Síntesis de dimetil éter del resorcinol (9c).

En un matraz de fondo redondo de dos bocas (con juntas esmeriladas 14/40), equipado con embudo de adición, agitación magnética y un refrigerante, se colocaron 2 g

(18.18 mmol) de resorcinol en 10 ml de etanol seco. Por el ducto del refrigerante, se agregaron lentamente 960 mg (41.89 mmol) de sodio metálico, al terminar la adición se mantuvo con agitación por media hora más. Por el embudo de adición se añadieron, gota a gota, 5.26 g (41.89 mmol) de sulfato de dimetilo. Al terminar la adición se calentó a reflujo durante 2 o 3 horas. Después de este tiempo se agregaron 200 mg de hidróxido de sodio (para descomponer el sulfato de dimetilo que no reaccionó), se mantuvo otra media hora el calentamiento a reflujo. Al terminar la reacción, se enfrió el matraz, se aciduló con ácido sulfúrico al 10 % y se agregaron 15 ml de agua para disolver la sal presente. El dimetil éter del resorcinol se extrajo con éter, esta fase se trató con hidróxido de sodio al 10 % para disolver el monometil éter del resorcinol y permitir la separación del dimetil éter del resorcinol. La fase orgánica se seco con sulfato de calcio anhidro, el disolvente se eliminó en el rotavapor y se purificó por cromatografía en columna, con lo cual se obtuvo el compuesto (9c), un líquido incoloro (2.0 g 80 %).

IR 2956, 2834, 1596, 1492, 1460.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$ , 3.78 (s, 6 H), 6.48 (Ha, dd,  $J_{ab}$ = 2.1 Hz), 6.51 (Hb, dd,  $J_{ba}$ = 2.1 Hz,  $J_{bc}$ = 8.55 Hz), 7.19 (Hc, dd,  $J_{ca}$ = 8.55 Hz).

#### VII.4. Síntesis de 2,6 dimetoxibenzaldehído (11c).

En un matraz de fondo redondo de una boca (con junta esmerilada 14/40), perfectamente seco, equipado con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó, 1 g (7.24 mmol) de dimetil éter del resorcinol en 5 ml de tetrahidrofurano seco. Se enfrió con baño de hielo seco/acetona a -78° C, inmediatamente se agregaron con jeringa, 5.8 ml de n-butililitio (1.6 M). La temperatura de la mezcla se dejó que llegara a temperatura ambiente y se mantuvo así toda la noche (12 hrs.). Después, se adicionó con jeringa, una mezcla de 1.27 g (9.41 mmol) de N-metilformanilida en 5 ml de tetrahidrofurano seco. Al terminar la adición se mantuvo con calentamiento ligero (30° a 40° C) durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se trató con ácido sulfúrico al 10 % frío, se separaron la fase acuosa de la fase orgánica y la mezcla de reacción se aisló, por extracción con éter. La fase éterea se combinó con la primera fase orgánica. A la mezcla de las fases orgánicas se le hicieron lavados con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se le eliminó el disolvente y purificó por cromatografía,



obteniéndose un sólido de color amarillo claro con punto de fusión de 81°-83° C. (800 mg 70 %).

IR 2898, 2878, 1678, 1592, 1460, 1258, 1112.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$ , 3.85 (6H, S), 6.55 (Hb, d,  $J_{orto} = 8.5$  Hz), 7.41 (Hc, t,  $J_{orto} = 8.5$  Hz), 10.41 (Ha, s).

Masas, m/e 166 (m+, 100).

### VII.5. Síntesis de 2,6-dihidroxibenzaldehído (8).

#### Método A.

En un matraz de fondo redondo de una boca (con junta esmerilada 14/40), equipado con refrigerante, agitación magnética, baño de aceite y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó 186 mg (6.92 mmol) de aluminio y 1.31 g (10.32 mmol) de yodo en 10 ml de disulfuro de carbono seco, se calentó a una temperatura de 80° C, hasta que el color café del yodo desapareció, aproximadamente por 3 hrs.

Una vez preparado el triyoduro de aluminio, se le agregaron lentamente, con jeringa, una mezcla de 500 mg (3.01 mmol) de 2,6-dimetoxibenzaldehído (11c), en 5 ml de disulfuro de carbono seco, a la temperatura de 80° C, se mantuvo esta temperatura durante 4 hrs. más, la reacción se siguió por c.c.f. Al terminar el tiempo de reacción se enfrió con un poco de hielo, se extrajo con éter y se trató con solución saturada de tiosulfato. A la fase acuosa se le hicieron extracciones, se reunieron las fases orgánicas, se secó con sulfato de sodio, se aisló y se purificó el producto por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto (8) como un sólido de color amarillo claro con p.f. de 136-138° C (125 mg, 30 %).

IR, 3276, 1650, 1234.

PPM-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$ , 6.20 (Hb, d,  $J_{orto} = 8.26$  Hz), 7.09 (Hc, t,  $J_{orto} = 8.3$  Hz), 10.19 (Ha, s), 10.71 (s, O-H).

Masas, m/e 138 (m+, 100).

## Método B.

En un matraz de fondo redondo de una boca (con junta esmerilada 14/40), perfectamente seco, equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó 1.73 g (6.92 mmol) de tribromuro de boro en 5 ml de diclorometano seco. La mezcla se llevó a -78 °C e inmediatamente se agregó, gota a gota, con jeringa, una mezcla de 500 mg (3.01 mmol) de 2,6-dimetoxibenzaldehído (11c), en 5 ml de diclorometano, al terminar la adición se dejó unas 3 hrs a -78° C. Después la mezcla se llevó a temperatura ambiente, se mantuvo a esta temperatura por 12 hrs con agitación, la reacción se siguió por c.c.f. Al terminar el tiempo de reacción la mezcla se trató con hielo y 5 ml de ácido clorhídrico al 10 %, se dejó otros 30 min con agitación. La mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua, se seco con sulfato de sodio anhidro, se aisló y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto (8) un sólido de color amarillo claro con p.f. 136-138° C (125 mg, 30 %).

IR, 3276, 1650, 1234.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$  6.20 (Hb, d,  $J_{orto}$  = 8.26 Hz), 7.09 (Hc, t,  $J_{orto}$  = 8.3 Hz), 10.19 (Ha,s), 10.71 (s, O-H).

Masas, m/e 138 ( $m^+$ , 100).

## VII.6. Síntesis de 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dimetilo (12a).

En un matraz de fondo redondo de una boca (con junta esmerilada 14/40), equipado con agitación magnética, un refrigerante y baño de aceite, se colocaron 516 mg (3.90 mmol) de malonato de dimetilo en 3 ml de piridina y unas gotas de piperidina, se mantuvo con agitación, después se agregaron 500 mg. (3.01 mmol) de 2,6- dimetoxibenzaldehído (11c). Al terminar de la adición se calentó poco a poco hasta llegar a 100°C, se mantuvo a esta temperatura por 2 hrs, después se enfrió a temperatura ambiente y se dejó la mezcla con agitación durante 20 hrs. La mezcla se trató con ácido clorhídrico (2 N). La mezcla de reacción se aisló por extracción con éter, se lavó con agua

y se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto se aisló y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto (12a), como un sólido de color amarillo muy claro, con punto de fusión de 68°- 70° C., (525 mg, 70 %).

IR 2950, 2840, 1744, 1722, 1268, 1114.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$ : 3.67 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.50 (Hb, dd,  $J_{orto} = 8.45$  Hz), 7.28 (Hc,  $J_{orto} = 8.45$  Hz), 7.97 (s, Ha).

Masas m/e 280 ( $m^+$ , 30), 249 ( $m^+$ , 100).

### VII.7. 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dietilo (12b).

Se utilizó la técnica que se describió anteriormente para obtener el compuesto (12a), en la cual se utilizó malonato de dimetilo, 625 mg (3.91 mmol) y 500 mg (3.01 mmol) de 2,6-dimetoxibenzaldehído (9c). Se obtuvo el compuesto (12b), como un sólido de color amarillo con p.f. 69-70° C (584 mg, 70 %).

IR 2980, 2840, 1714, 1260, 1116.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{(ppm)}$ : 1.15 (td, 6H), 3.65 (s, 6H), 4.12 (cd, 4H), 6.41 (Hb, d,  $J_{orto} = 8$  Hz), 7.20 (Hc, t,  $J_{orto} = 8$  Hz), 7.85 (s, Ha).

### VII.8. Síntesis de 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dipotasio

En un matraz de fondo redondo de una boca (con junta esmerilada 14/40), equipado con refrigerante, agitación magnética y baño de aceite, se colocaron 500 mg (1.78 mmol) de 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dimetilo (12a) o 500 mg (1.62) de 2,6-dimetoxibencilidenomalonato de dietilo (12b) en 5 ml de etanol, se agregaron 230 mg (4.10 mmol) de hidróxido de potasio, se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta llegar a una temperatura de 100 - 110 ° C y se mantuvo esta temperatura, con agitación toda la noche (12 hrs.). Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se eliminó el etanol por evaporación al vacío y se obtuvo un sólido de color blanco, de la sal de potasio, con un rendimiento de 350 mg (60%) al usar el compuesto (12a) y de 300 mg (53 %) al usar el compuesto (12b).

### VII.9. Síntesis de 5-metoxi-3-carboxicumarina (13a).

En un matraz de fondo redondo de una boca (con junta esmerilada 14/40), equipado con agitación magnética, se colocaron 350 mg (1.06 mmol) de 2,6-dimetoxibenciliden malonato de dipotasio disueltos en 5 ml (65.78 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 5 min, después se le adicionaron 3 ml (21.42 mmol) de anhídrido trifluoroacético, se dejó a temperatura ambiente, con agitación durante toda la noche (12 hrs.). Se eliminó el ácido residual por filtración al vacío. Se agregó agua y el sólido se lavó varias veces con agua. El sólido se purificó por cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto (13a), como un sólido de color café claro, con punto de fusión de 212°-214° C. (80 mg 35 %).

IR 3440, 2928, 2955, 1680, 1550.

RMN-<sup>1</sup>H  $\delta_{\text{ppm}}$  3.90 (3H, s), 6.83 (Hb, dd), 7.5 (Hc, t,  $J_{\text{orto}} = 7.79$  Hz), 7.8 (Ha, s), 8.9 (O-H, sa).

**VIII. BIBLIOGRAFIA.**

1. Murray, R. D. H, Méndez, J., Brown, S. A., "The Nature Coumarins", John Wiley and Sons, N. Y., 1982, p. 227.
2. Brewer S., "Mexican Vanilla." Hazardous, Illinois Cooperative Extension Service, University of Illinois at Urbana-Champaign, School of Human Resources and Family Studies. INTERNET, feb. 1995, <http://www.agen.ufl.edu/~foodsaf/ll003.html>
3. Lednicer, D., Mitscher, L. A., "The Organic Chemistry of Drug Synthesis", John Wiley and Sons, N. Y., 1977, p. 330.
4. Stahman, M. A., Huebner, C. F., Link, K. P., *J. Biol. Chem.*, 1941, 138, 513.
5. Ikawa, M., Stahmann, M. A., Link, K. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, 66, 902.
6. a) Piller, N.B., *Exp. Path.*, 1978, 59, 93. b) Hardt, T.J., Ritschel, W.A., *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.*, 1983, 5, 39.
7. a) Thornes, R.D., *Cancer* 1975, 35,91; b) Terranova, T., Chiossone, F., *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1952, 28, 1224.
8. Mead, J., Smith, J.N., *Biochem. J.* 1958, 68, 67.
9. Shilling, W. H., *Nature*, 1969, 221, 664.
10. Urban, J. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83, 5233.
11. a) Chen, Y. L., Wang, T. C., Lee, K. H., Tzeng, C. C., *Helv. Chim. Acta.*, 1996, 79, 651. b) Nacasimham, N. S., Mali, R. S., Kukarni, B. K., *Teth.*, 1983, 39, 1975
12. a) Ziegler, T., Mohler, H., Effenberger, F., *Chem. Ber.*, 1987, 120, 373; b) Awasthi, A. K., Tewari, R. S., *Synth.*, 1986, 1061; c) Yoshida, Y., Nagai, S., Oda, N., Sakakibara, J., *Synth.*, 1986, 1026; d) Kokotos, G., Tzougraki, C., *J. Heterocyclic. Chem.*, 1986, 23, 87; e) Phadke, C. P., Kelkar, S. L., Wadia, M. S., *Synth. Commun.*, 1984, 14, 407.
13. a) Gore, M. P., Gould, S.J., Weller, D. D., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 2775.; b) Vogel, A. I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5 th ed., Longman, London, 1989, chap. 8, p. 1193.
14. Kaufman, K. D., Kelly, R. C., *J. Chem. Canadian*, 1965, 2, 91.
15. Adams, R., Bockstahler, T., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5346.

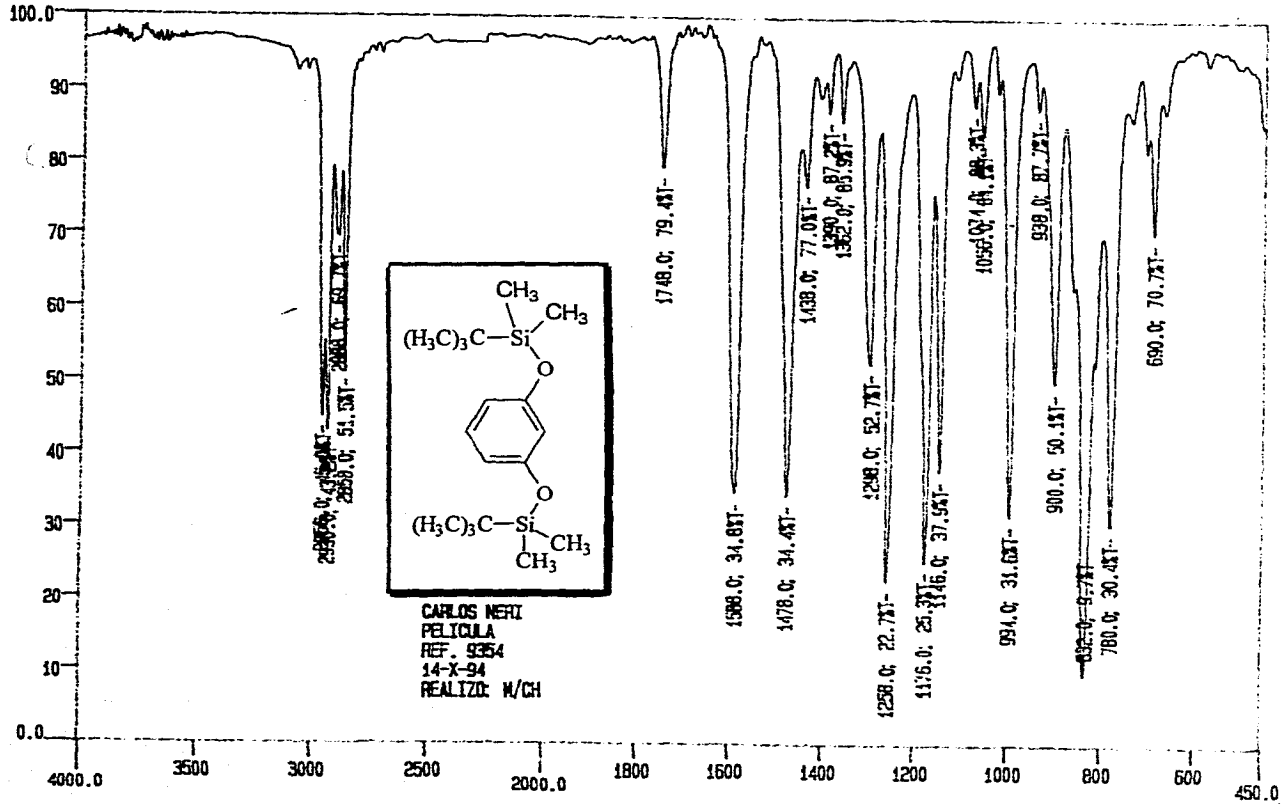
16. Flood, S. A., Nieuwland, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1928**, 50, 2566.
17. Grant, H. N., Prelog, V., Snneedon, R. P. A., *Helv. Chim. Acta.*, **1963**, 46, 415.
18. Trost, B. M., Saulnier, M. G., *Teth. Lett.*, **1985**, 2, 123.
19. Adams, R., Carlin, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 360.
20. March, J., "Advanced Organic Chemistry", Reactions, Mechanisms and Structure., John Wiley and Sons., N. Y., **1992**, p. 607.
21. Adams, R., Mathieu, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2120.
22. Hormi, O. E., Peltonen, C., *J. Chem. Soc. Trans 1*, **1991**, 219,
23. a) Masson, S., Saint-Clair, J. F., Saquet, M., *Synth.*, **1993**, 485; b) Bhatt, M. V., El-Morey, S. S., *Synth.*, **1985**, 274; c) Mandal, A. K., Soni, N. R., Ratnam, K. R., *Synth.*, **1985**, 274; d) Mc Carthy, J. R., Moore, J. L., Cregge, R. J., *Teth. Lett.*, **1978**, 52, 5183; e) Bhatt, B. V., Babu, J. R., *Teth. Lett.*, **1984**, 25, 3497; f) Pulgarin, C., Tabacchi, R., *Helv. Chim. Acta.*, **1989**, 72, 1061.
24. a) Shah, R. C., Laiwalla, M. C., *J. Chem. Soc.*, **1938**, 40, 1828; b) Shah, H. A., Shah, R. C., *J. Chem. Soc.*, **1938**, 40, 1832.
25. Cingolani, E., *Gazz. Chim. ital.*, **1954**, 84, 843.

## **IX. ESPECTROS.**

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

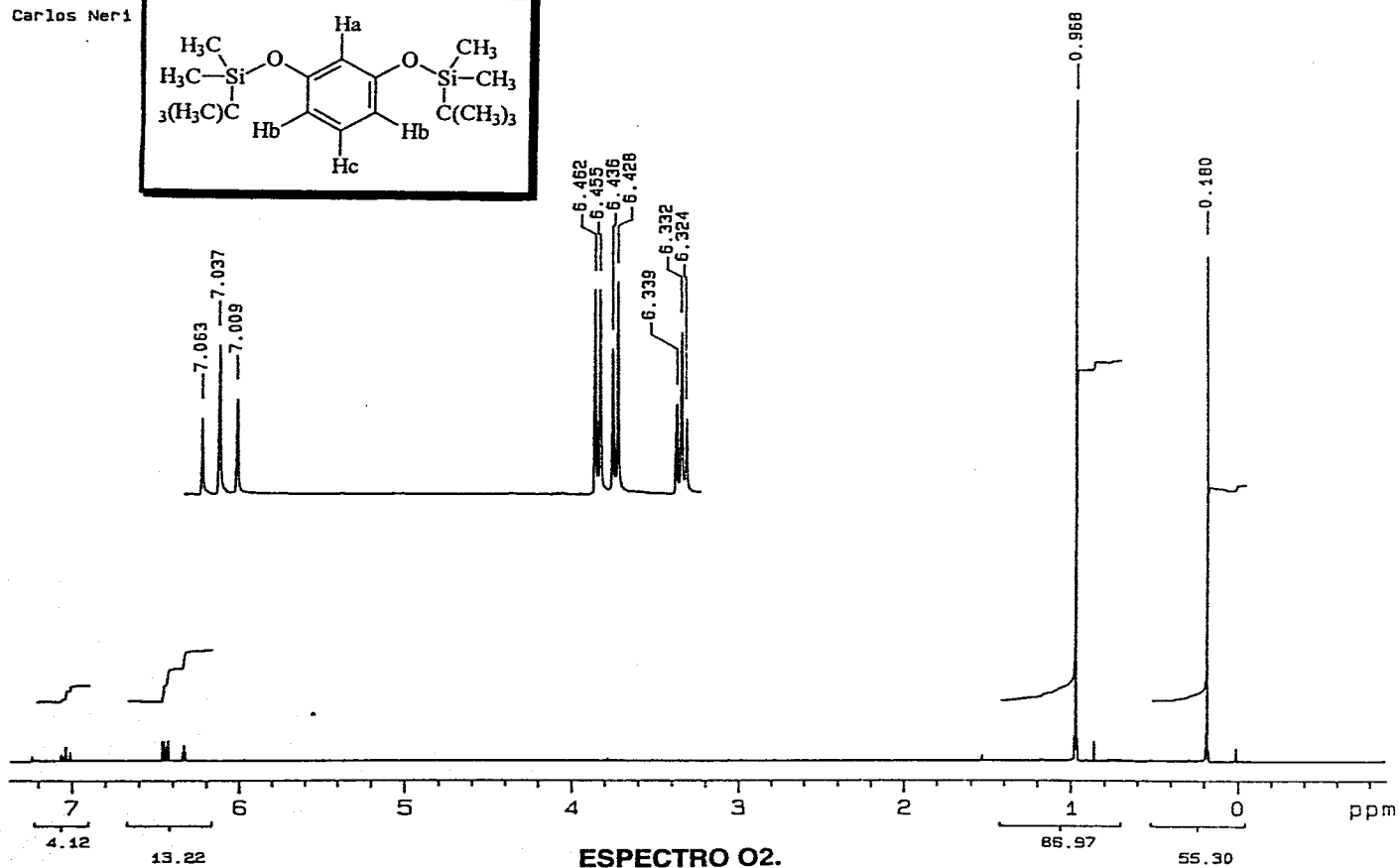
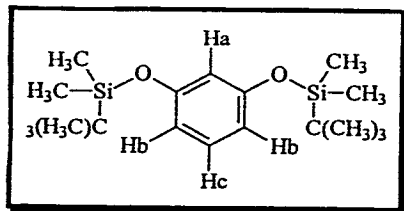


BT

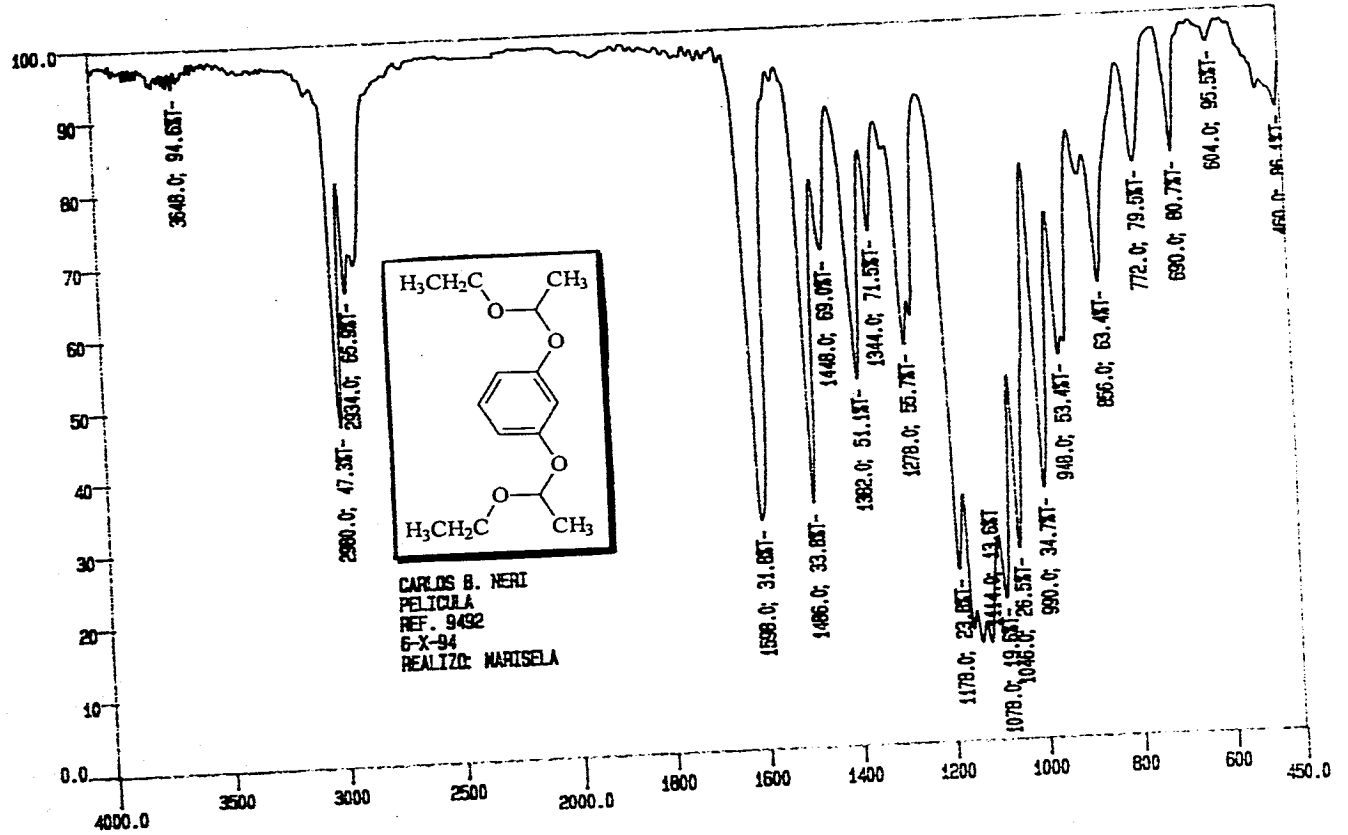


ESPECTRO 01.

Carlos Neri

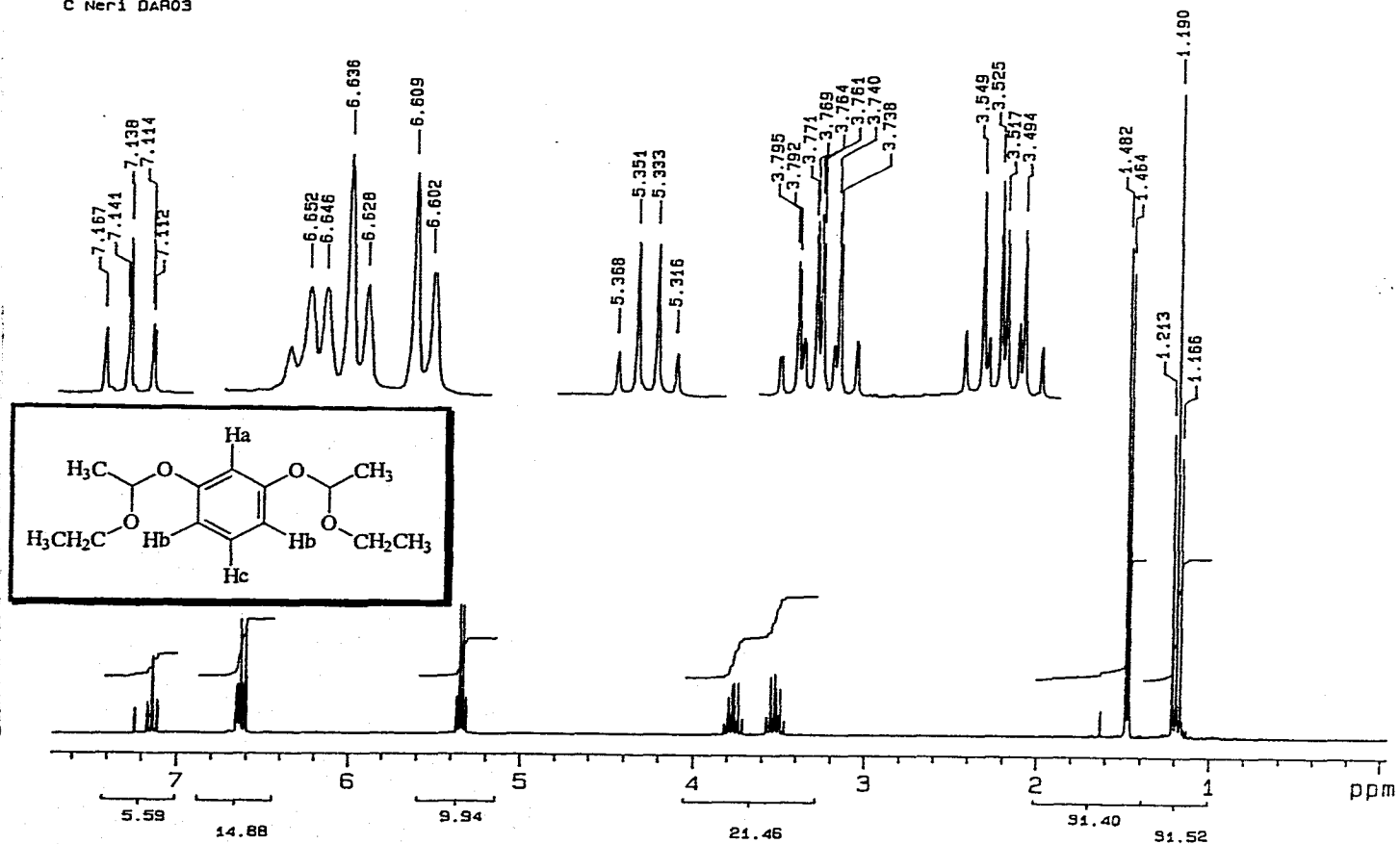


81

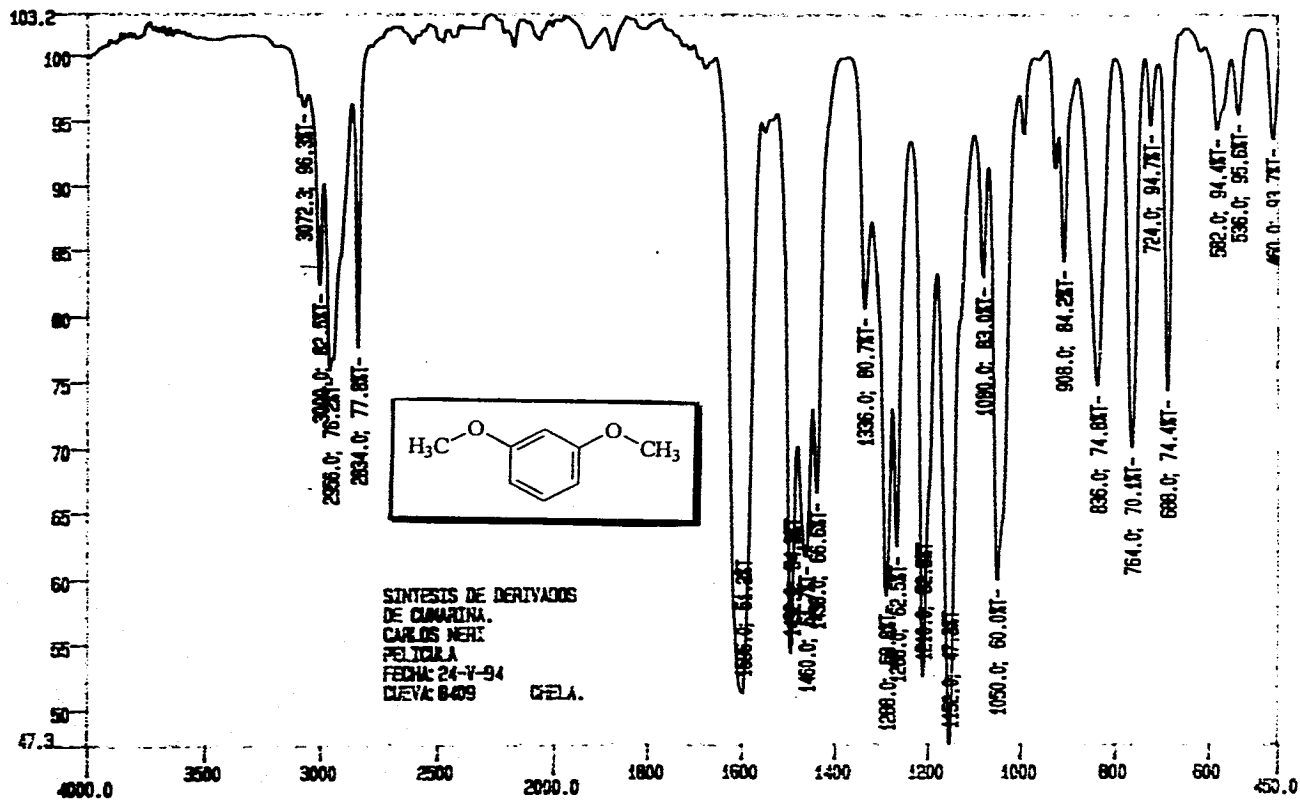


ESPECTRO 03.

C Neri DAR03

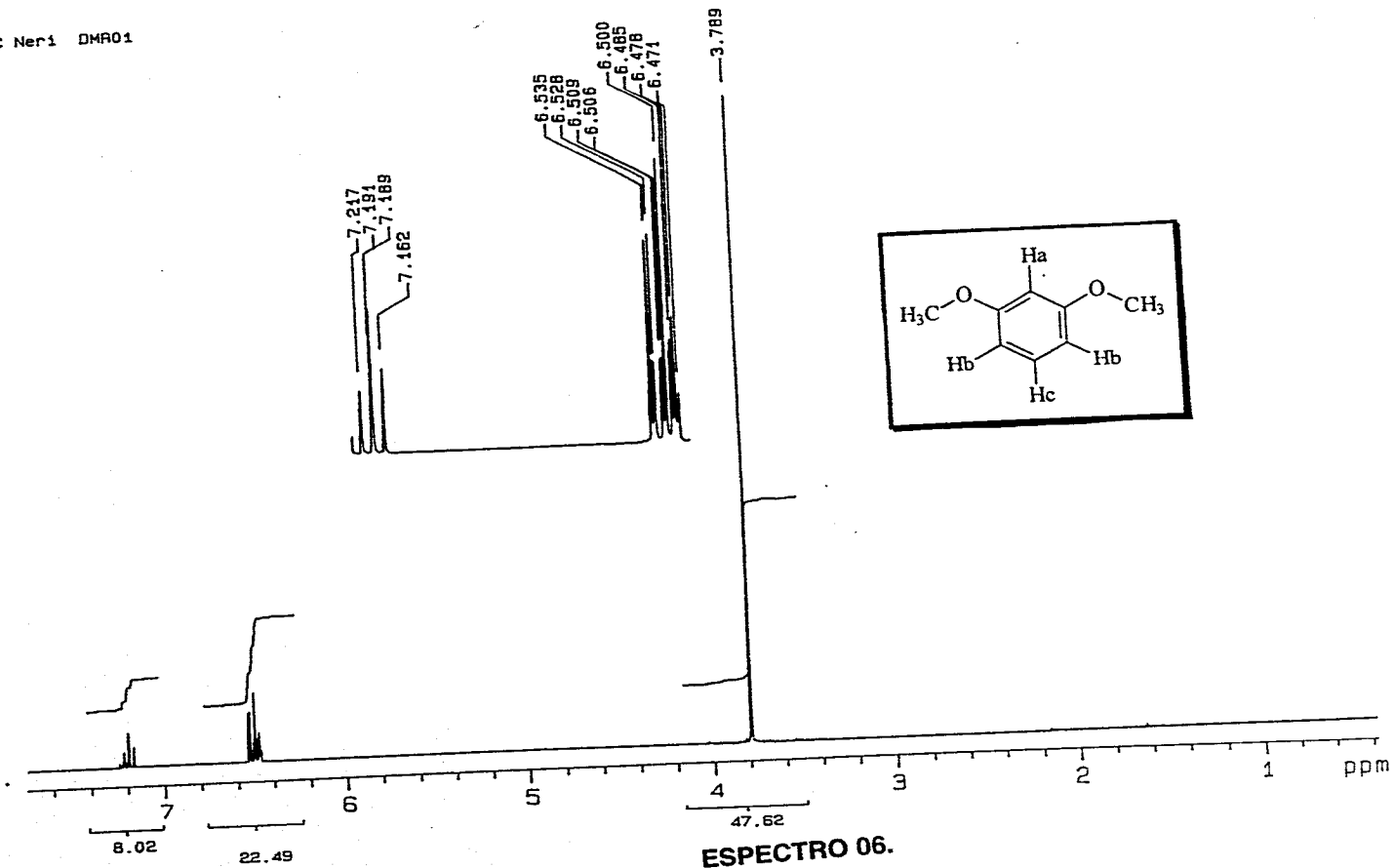


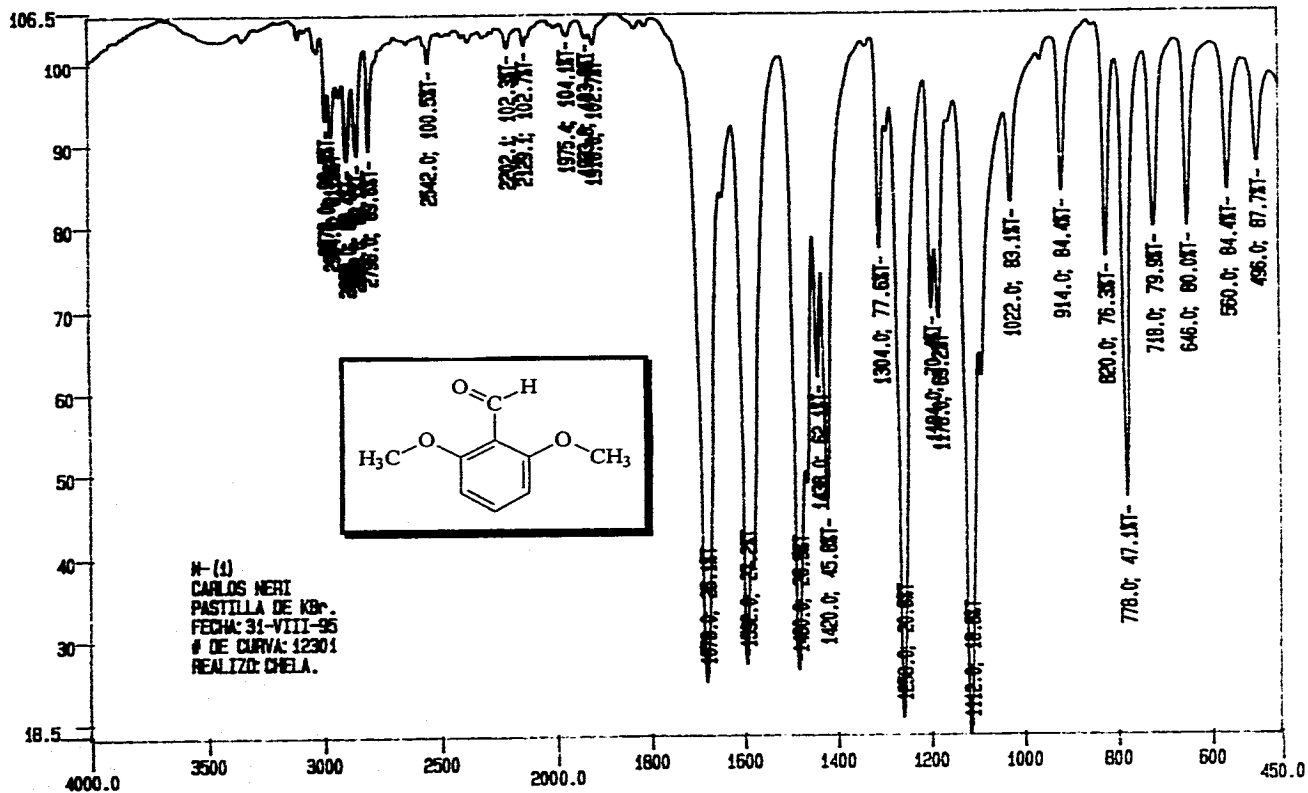
ESPECTRO 04.



ESPECTRO 05.

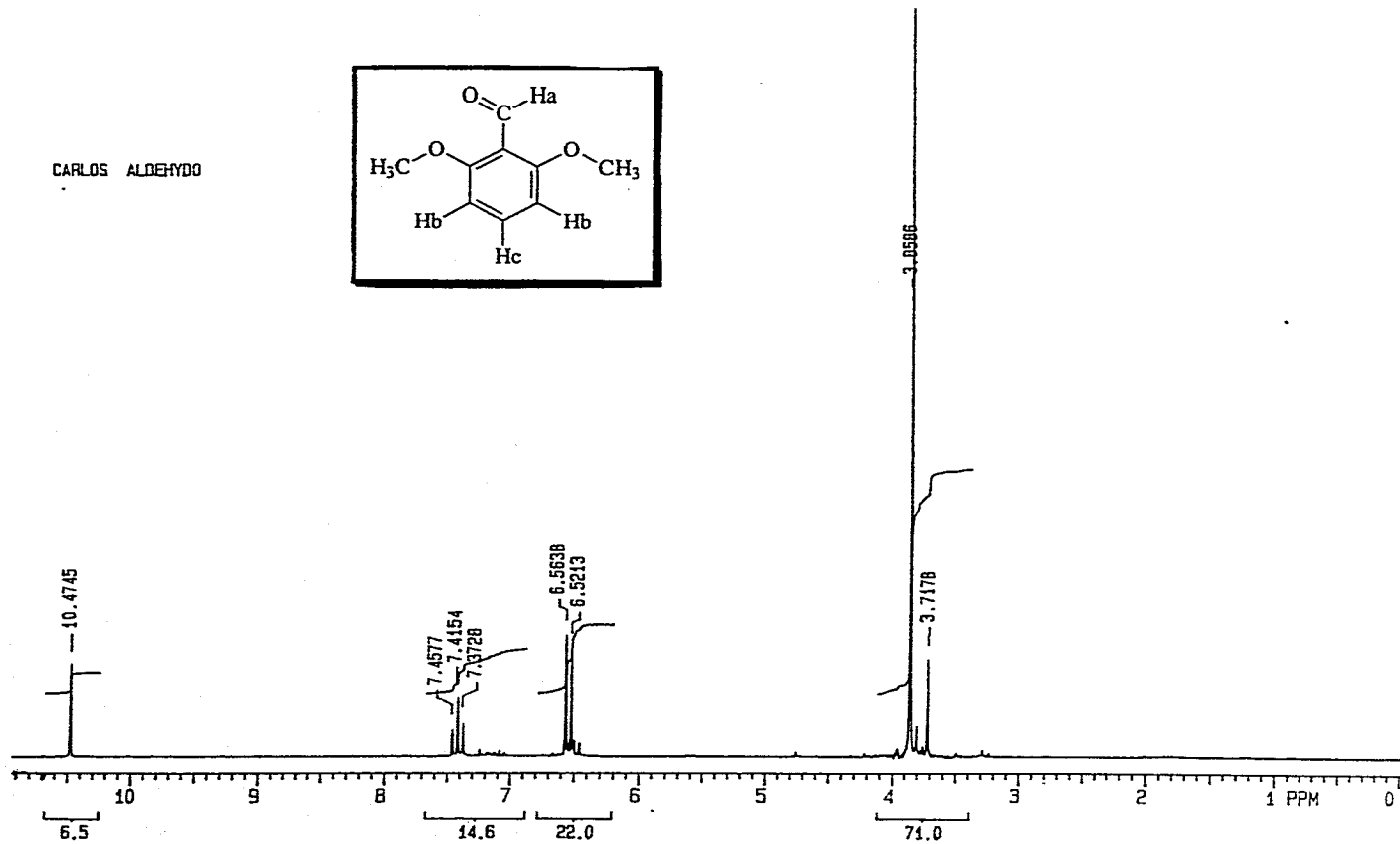
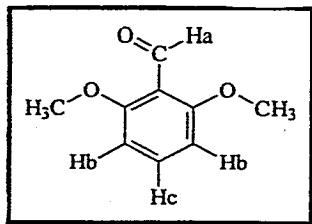
C Ner1 DMR01





ESPECTRO 07.

CARLOS ALDEHYDO



ESPECTRO 08.



[ Mass Spectrum 1

Data : Garcia-f

Date : 28-sep-92 13:26

Sample: CHRR

Note : \*

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 0.25 min

Scan# : (6,7)

Temp : 31.1 deg.C

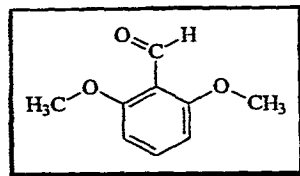
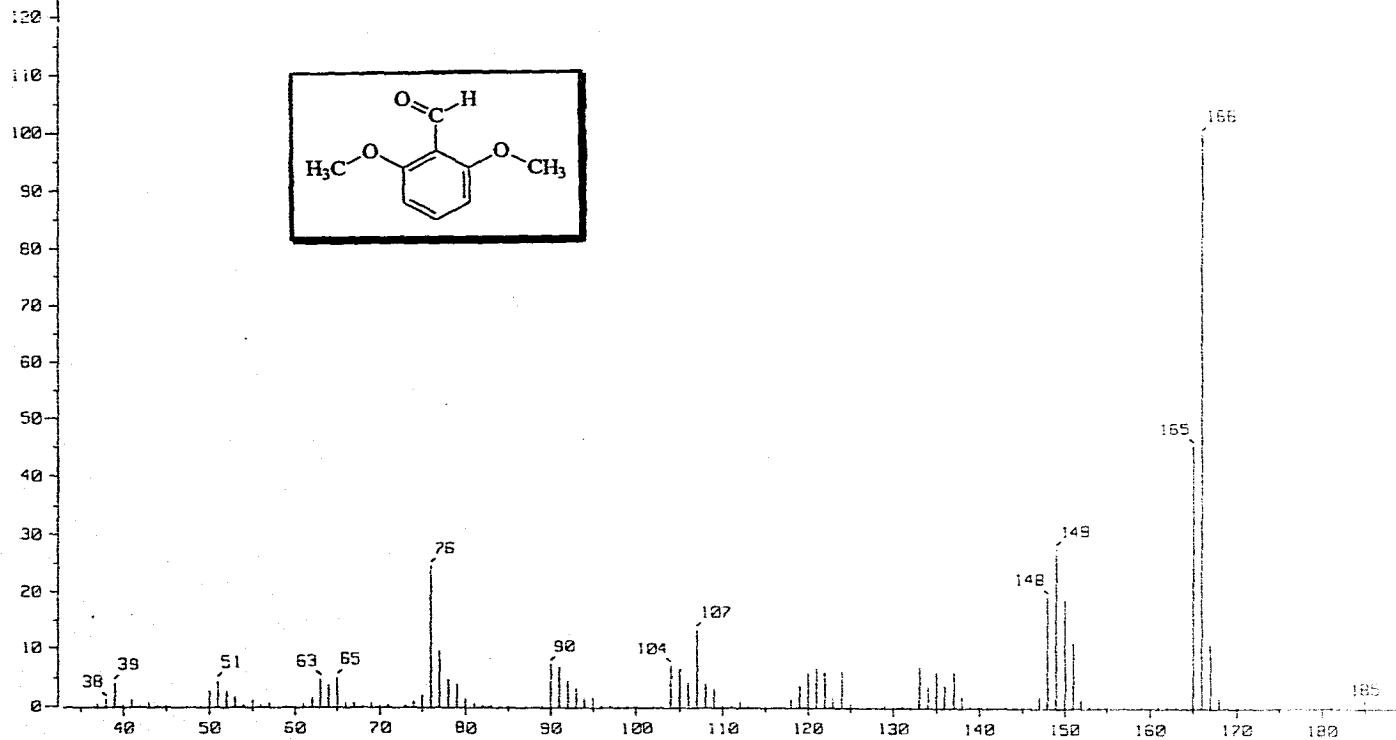
BP : m/z 166.0000

Int. : 953.22

Output m/z range : 33.0000 to 189.0400

Cut Level : 0.00 %

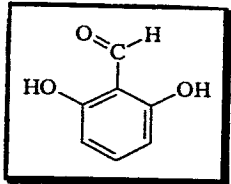
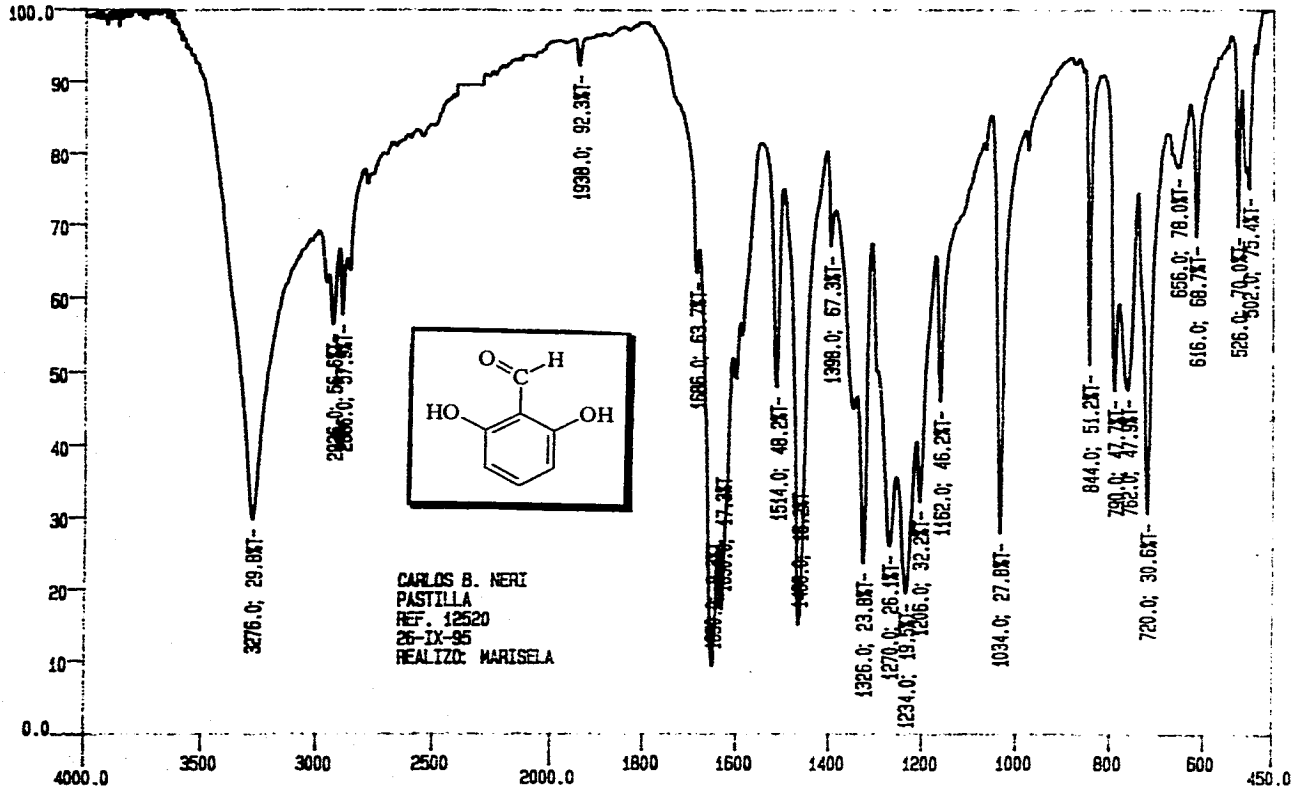
:2350041



ESPECTRO 09.

m/z

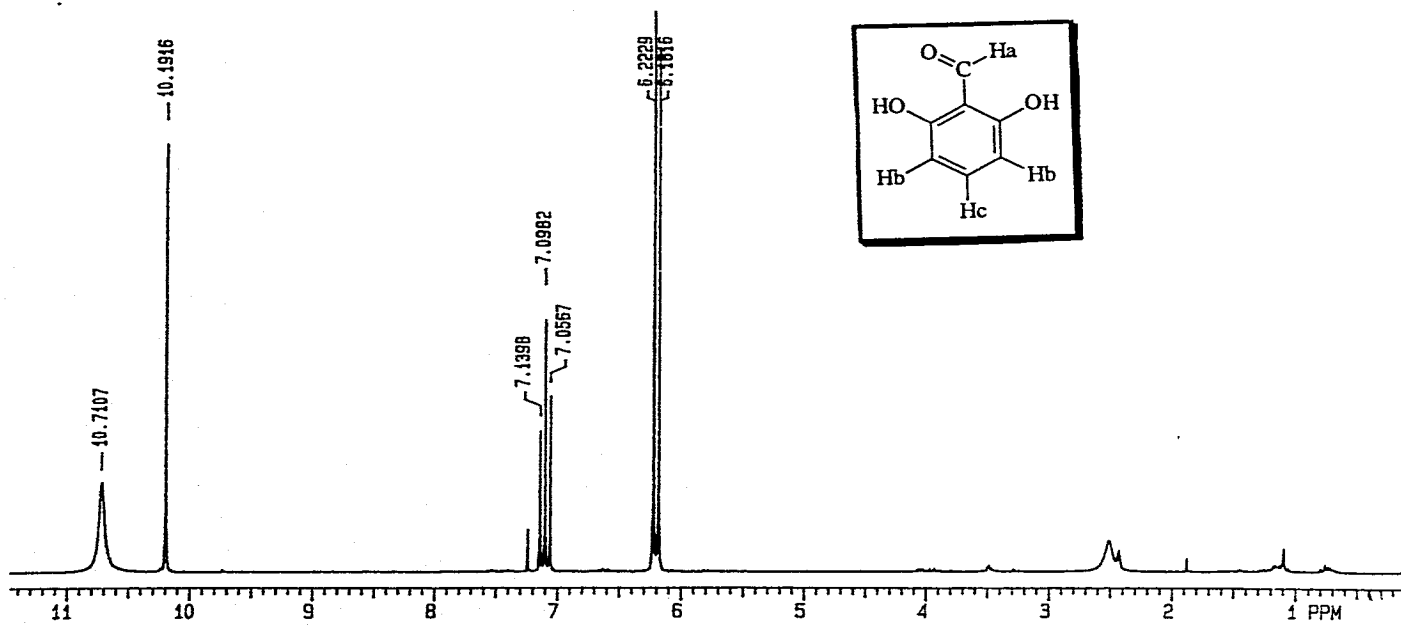
BT



CARLOS B. NERI  
PASTILLA  
REF. 12520  
26-IX-95  
REALIZO: MARISELA

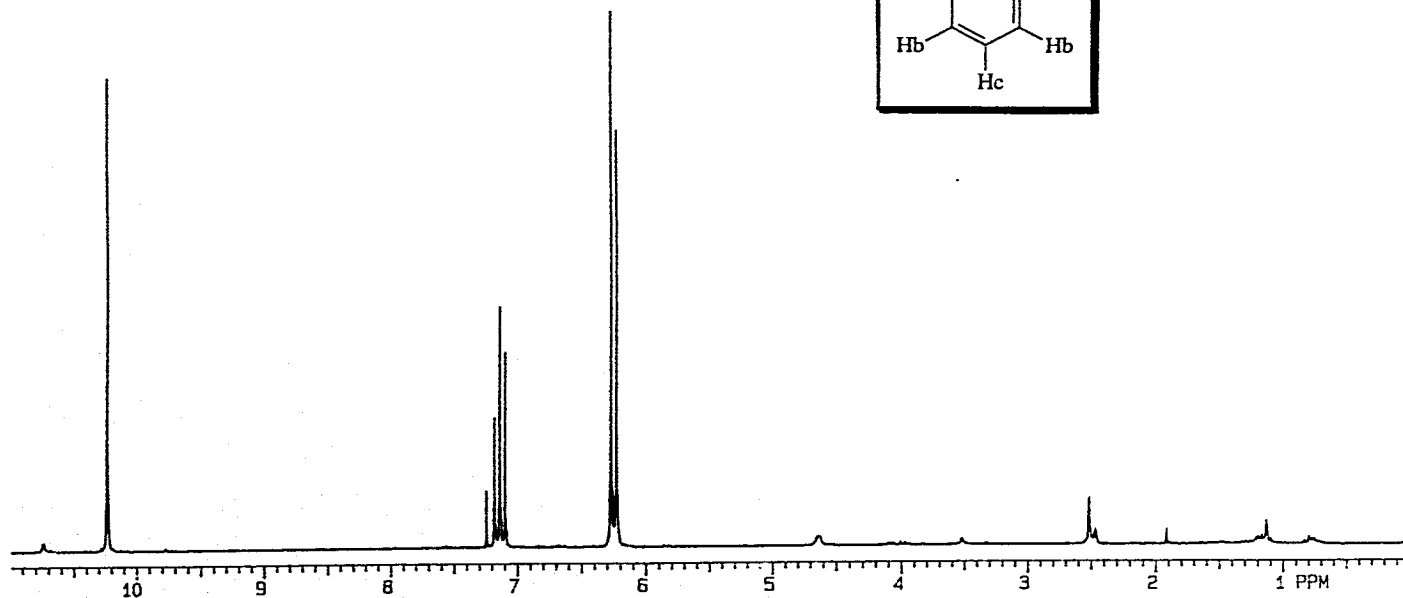
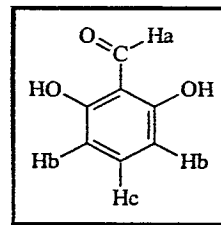
ESPECTRO 10.

CARLOS CBN 803



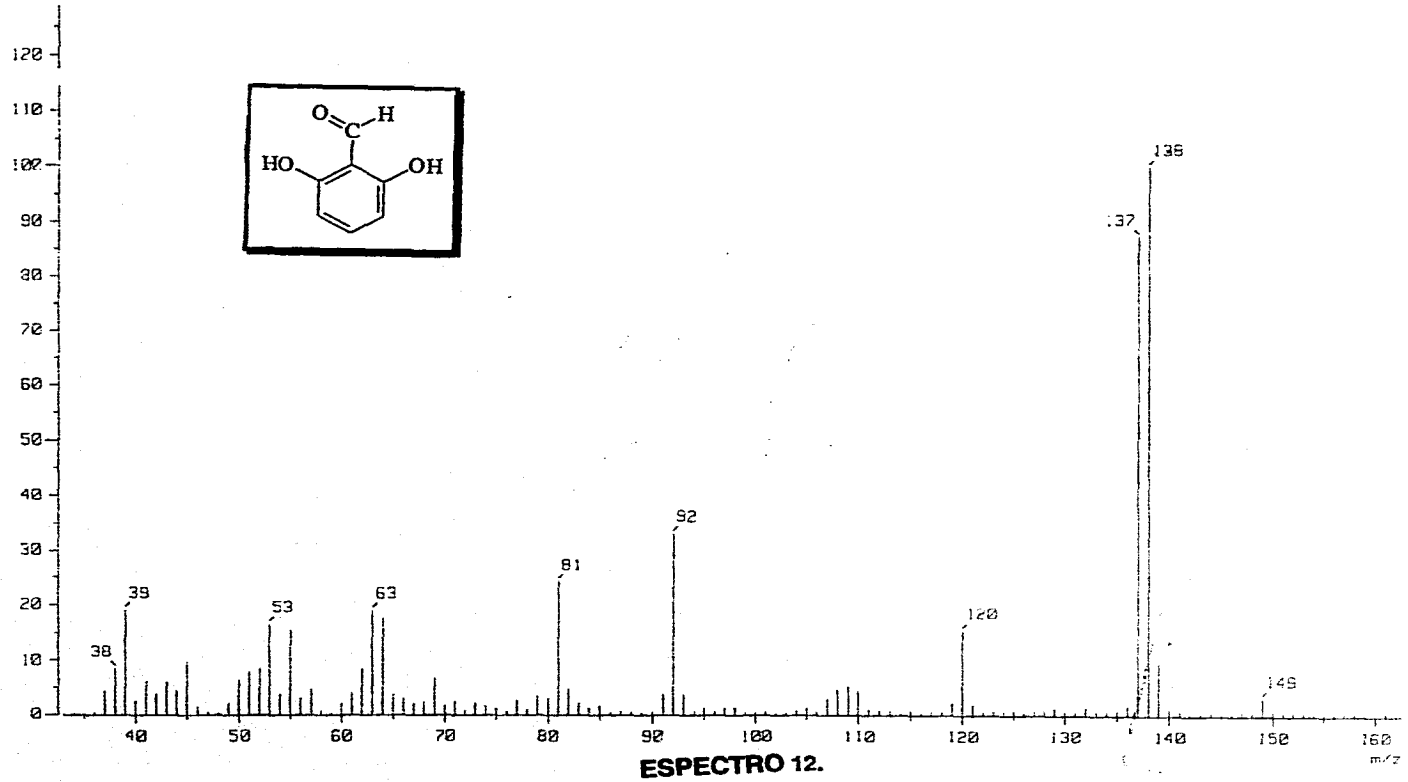
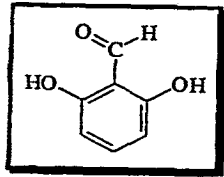
ESPECTRO 11.

CARLOS CEN B03 +020

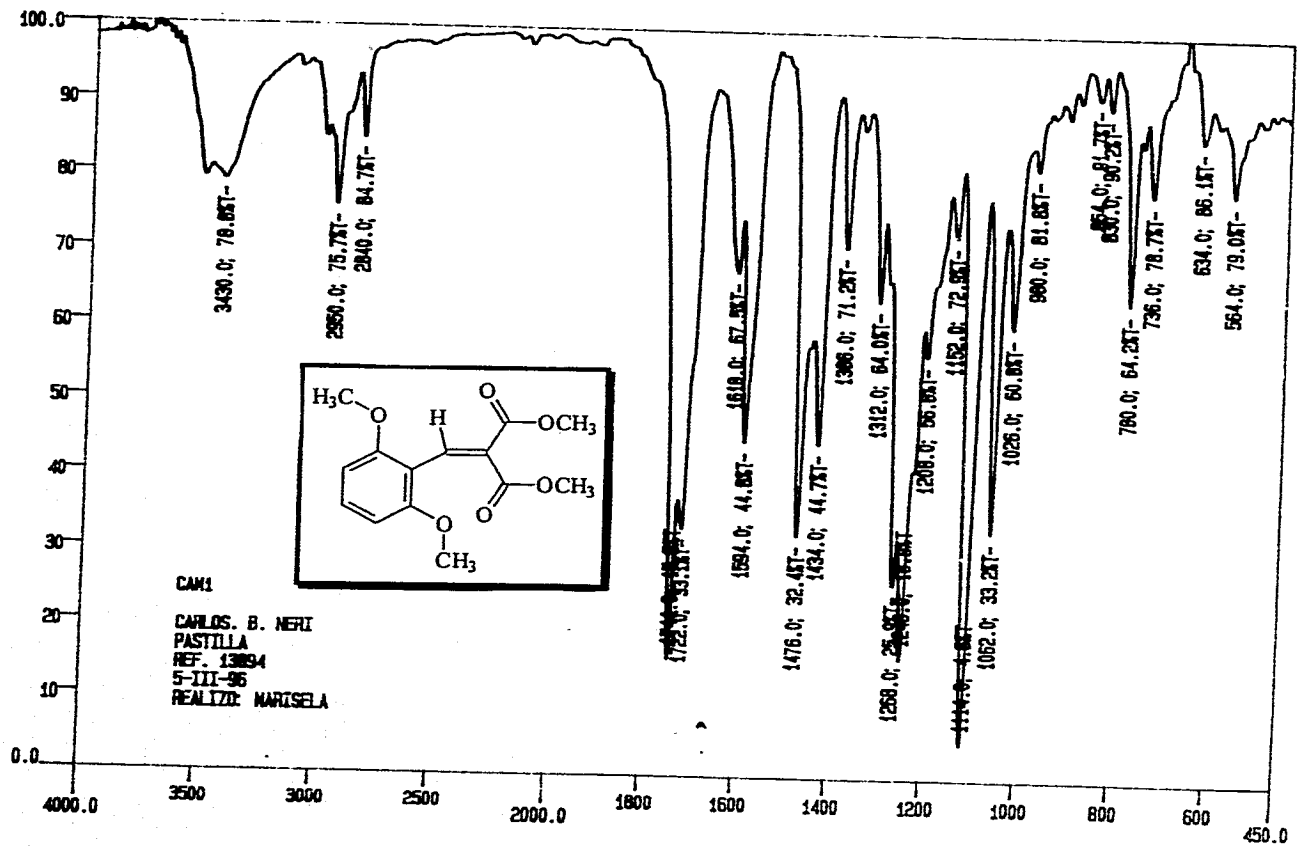


ESPECTRO 11-A.

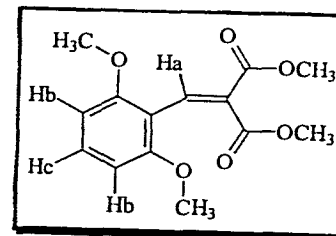
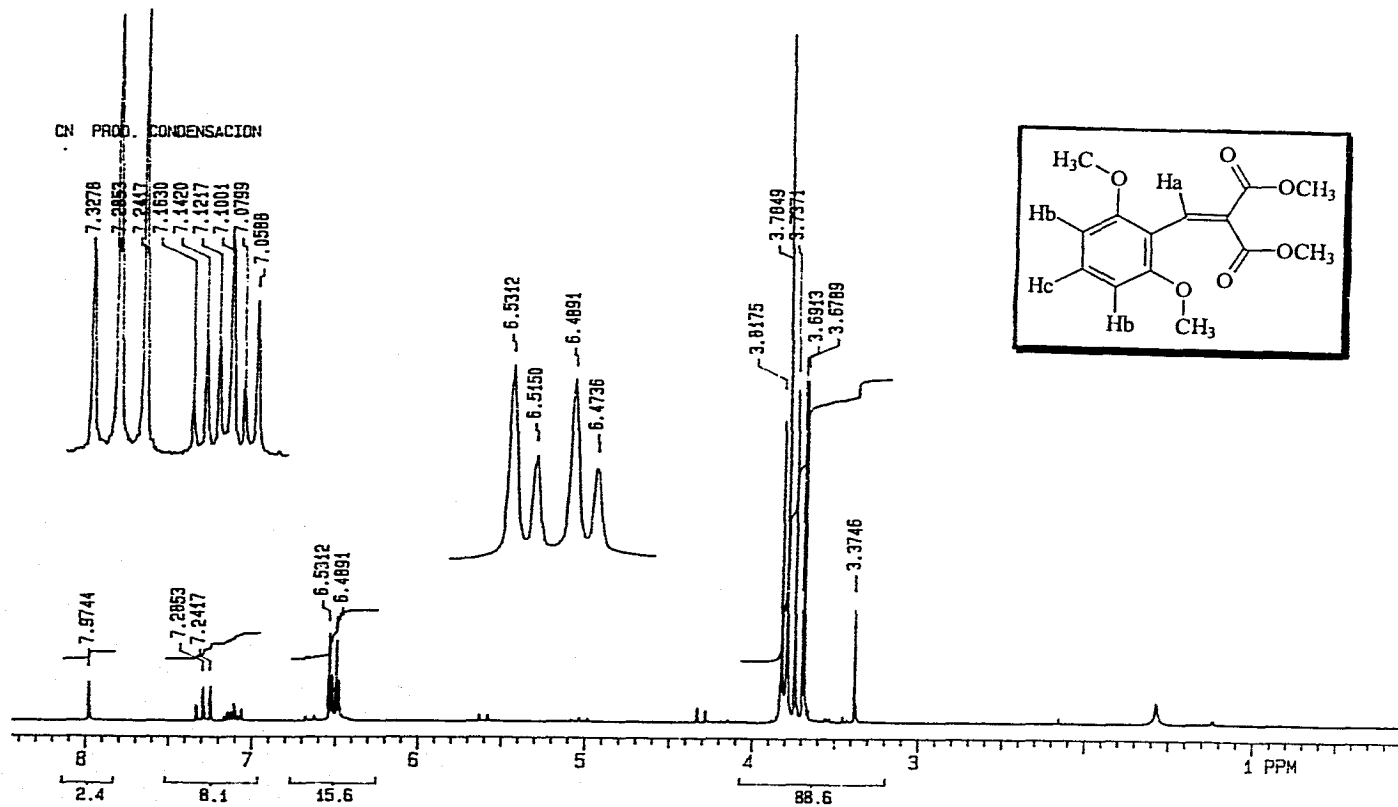
Data : Garcia Date : 19-Oct-95 16:37  
Sample: CBNB03  
Note : Dr-Federico-G-AX505  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]  
RT : 0.45 min Scan# : (9,12) Temp : 50.0 deg.C  
BP : m/z 138.0000 Int. : 15.83  
Output m/z range : 33.0000 to 162.5670 Cut Level : 0.00 %  
213522



ST

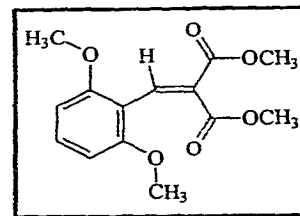
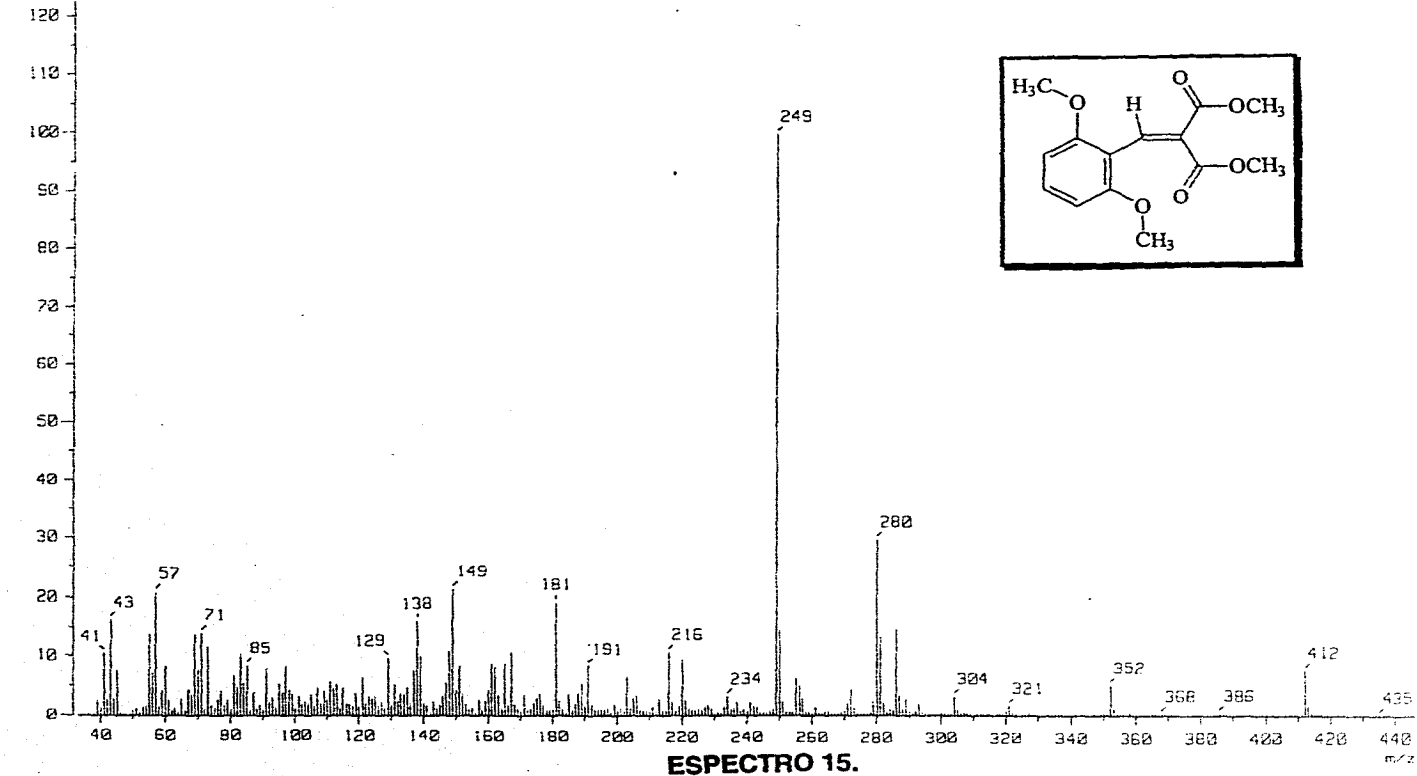


ESPECTRO 13.



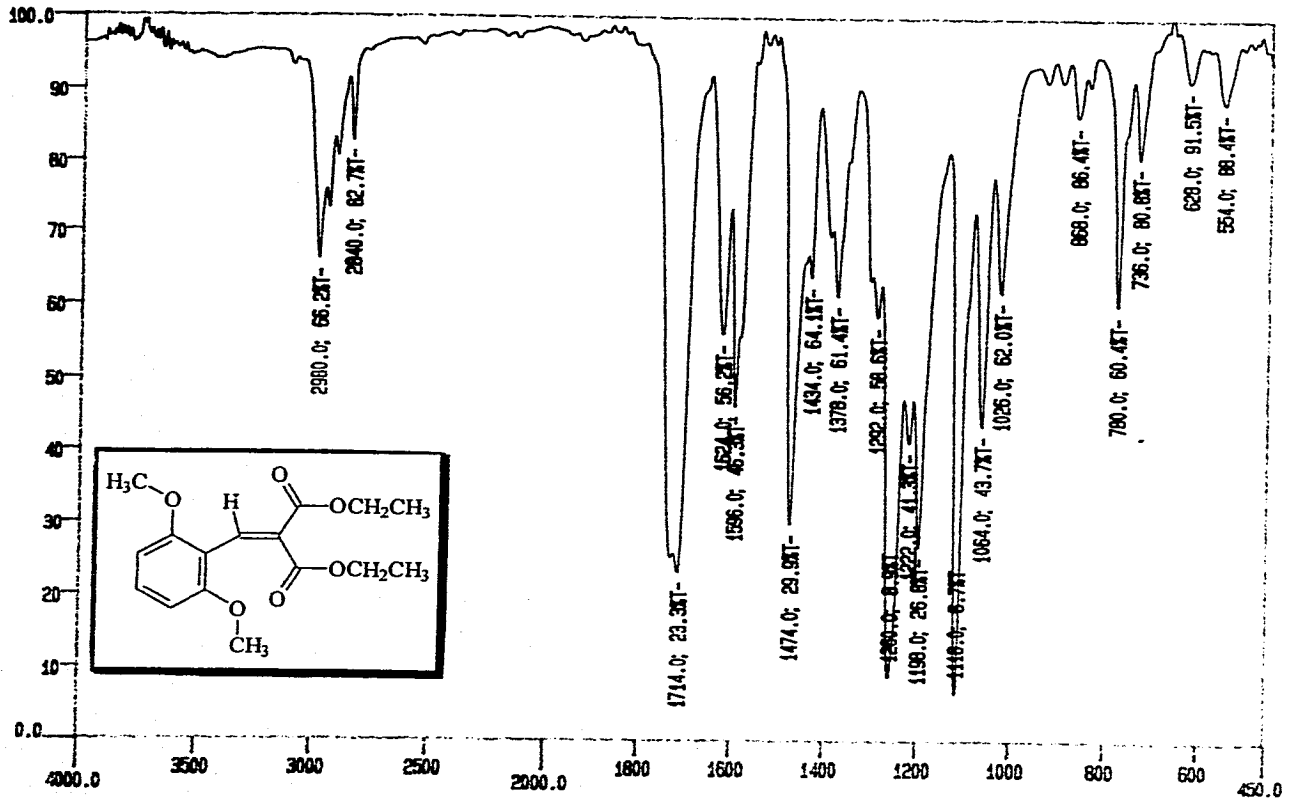
ESPECTRO 14.

Data : CAM-1 Date : 20-Feb-96 10:59  
Sample: DHR  
Note : Dr-Federico-Garcia-AX505  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]  
RT : 0.45 min Scan# : (8,12) Temp : 52.3 deg.C  
BP : m/z 249.0000 Int. : 364.53  
Output m/z range : 33.0000 to 446.2910 Cut Level : 0.00 %  
4675789



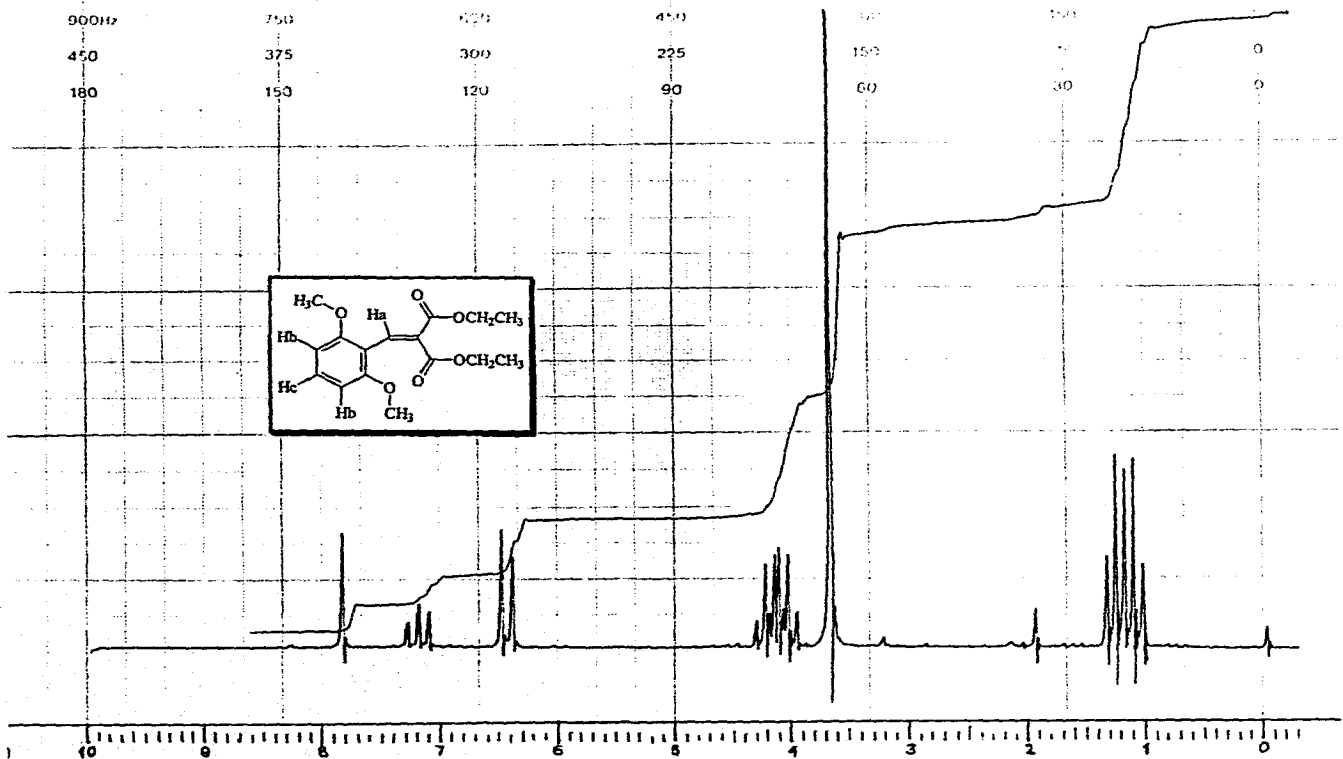


ST



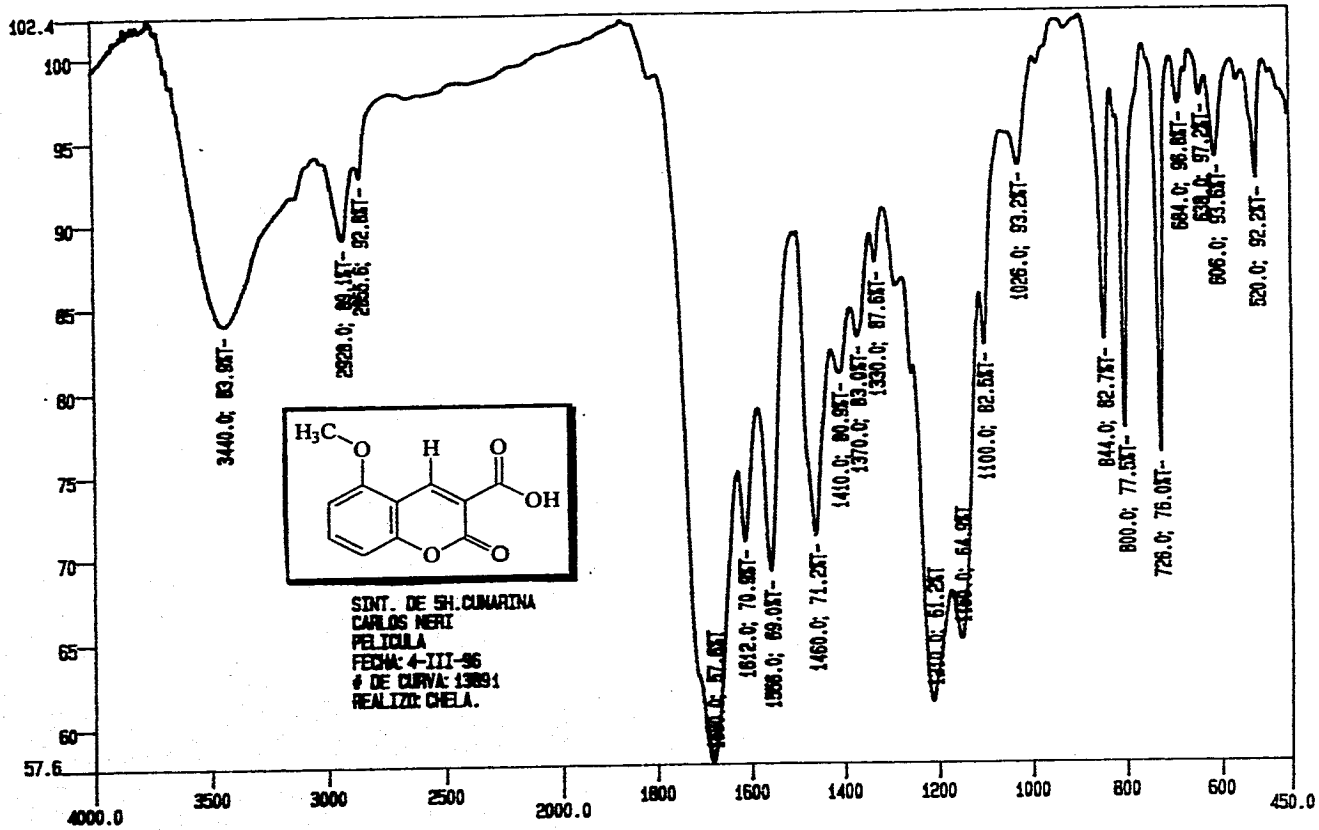
ESPECTRO 16.

DATE OF SWEEP



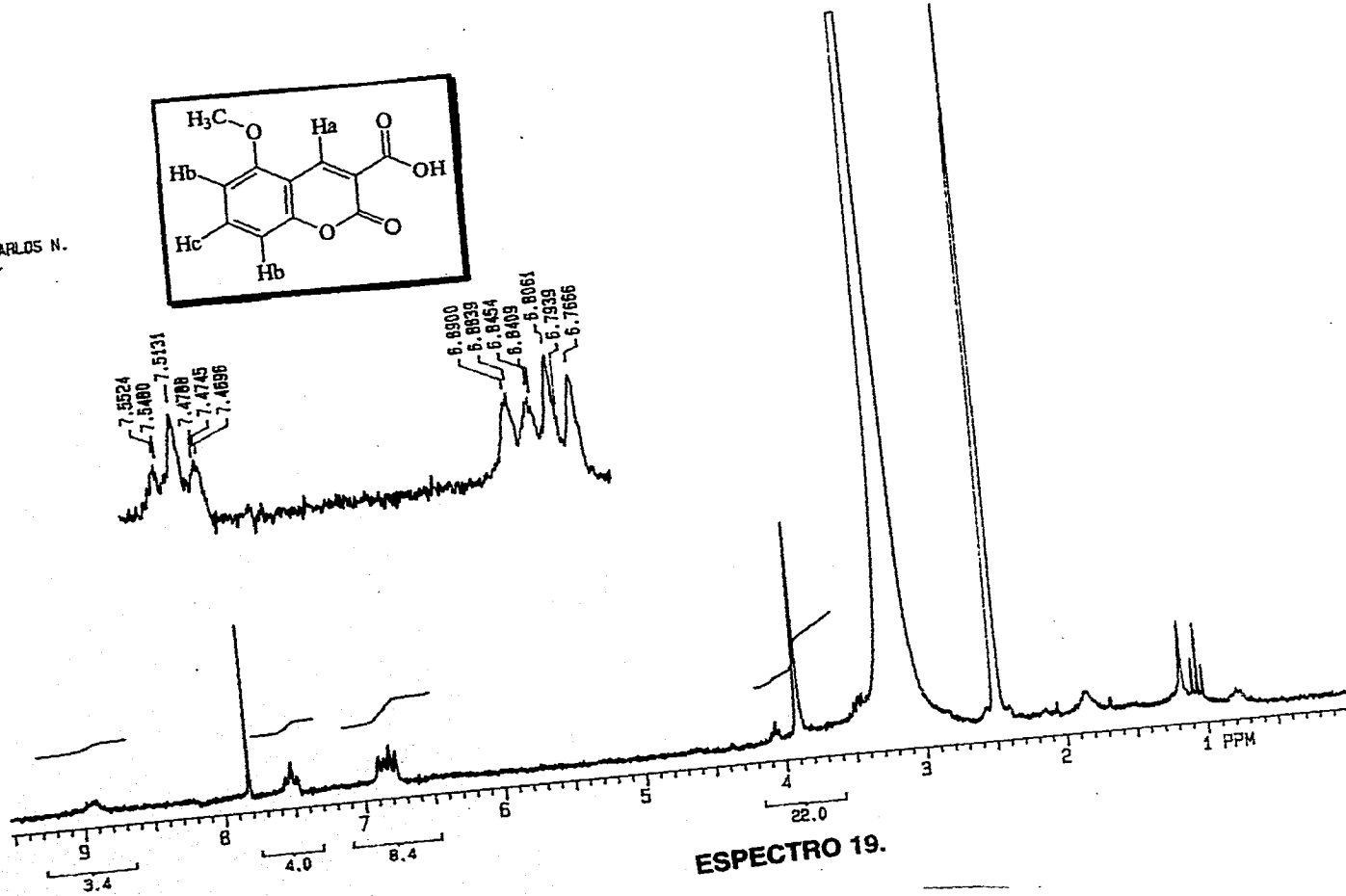
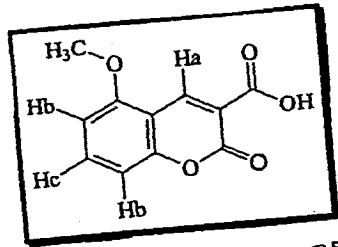
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

KT



ESPECTRO 18.

CARLOS N.



ESPECTRO 19.