

25/x/2010
NO PDF

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**Síntesis, espectroscopía
y
estudio farmacológico
de
estilbenos polimetoxilados
y
compuestos relacionados**

Tesis

Maestría en Ciencias Químicas
(farmacia, síntesis de fármacos)

C. Ma. Cristina Lemini Guzmán

Cd. Universitaria, 1979



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.

Este trabajo se desarrolló conjuntamente en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química bajo la dirección de los doctores Juan José Mandoki e Ignacio H. Sánchez Flores.

Las personas siguientes participaron en el desarrollo de este trabajo y quiero agradecer su valiosa ayuda sin la cual no se hubiese visto realizado

Dr. Guenther Eigendorf

Jefe del Departamento de Espectrometría de Masas del
Departamento de Química Orgánica de la
Universidad de British Columbia, Vancouver, Canada.

Dr. Raymundo Cruz Almanza

Q.F.B. Consuelo Rubio Poo

Srita. Isabel Larraza H.

C O N T E N I D O

I.	INTRODUCCION	1
II.	PARTE FARMACOLOGICA	
	a) Antecedentes	2
	b) Método	6
	c) Resultados	8
III.	PARTE QUIMICA	
	a) Generalidades	22
	b) Discusión	26
IV.	PARTE EXPERIMENTAL	65
V.	CONCLUSIONES	82
VI.	APENDICE	83
VII.	BIBLIOGRAFIA	96

I. INTRODUCCION

La síntesis de sustancias con posible actividad farmacológica es un campo de investigación de gran interés, ya que la prevención y el tratamiento de numerosas enfermedades aún no es satisfactorio. Entre estas enfermedades se encuentra la aterosclerosis, este padecimiento tiene una elevada incidencia en la población mundial y da origen a trastornos que pueden ser muy severos (aterosclerosis cerebral, coronaria, renal, etc.) y a complicaciones (accidentes trombo-embólicos) frecuentemente mortales.

Los fármacos utilizados actualmente para el tratamiento de dicha enfermedad son de eficacia muy baja y producen un gran número de efectos colaterales, limitando notablemente su uso en la terapéutica. Por esta razón la búsqueda de sustancias con capacidad de disminuir los niveles de colesterol sanguíneo es muy atractiva y ha sido la motivación para el desarrollo de esta tesis.

II. PARTE FARMACOLOGICA.

a) Antecedentes.

La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por la aparición de depósitos lipídicos y colesterol, -- llamados ateromas en las paredes arteriales, las arterias cerebrales, vertebrales, coronarias, renales y aún aquellas de las extremidades. Sus complicaciones clínicas más importantes son cardiopatía coronaria y enfermedades cerebrovasculares, viéndose que estas complicaciones son causa de un gran número de muertes en la población de diferentes países del mundo.¹

El depósito de colesterol y de otros lípidos juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis, ya que es conocido desde hace mucho tiempo que las placas ateroscleróticas contienen principalmente colesterol.² Estudios estadísticos han demostrado que existe una relación directa entre grupos de la población con valores -- altos de colesterol sérico y propensión a la aterosclerosis³ y frecuencia de enfermedades coronarias.⁴ Por otra parte estudios experimentales en animales demuestran que un aumento de este último puede producir lesiones ateromatosas.⁵⁻⁷

Los procedimientos terapéuticos para reducir la colesterolemia en forma considerable no son satisfacto-

rios. El éster etílico del ácido p-cloro fenoxiisobutírico (Clofibrato) causa inhibición de la síntesis de colesterol⁸ y aumenta la excreción de esteroides neutros,⁹ sin embargo su efecto neto sobre la disminución de colesterol es muy escaso (6%) en individuos con tratamientos prolongados (1.8 g/día),¹⁰ y tiene un gran número de efectos secundarios, entre ellos náuseas, diarrea, somnolencia y aturdimiento. Se ha observado que los individuos tratados con este medicamento presentan calambres musculares intensos, rigidez, debilidad, dolor muscular y disminución de la libido.¹¹

Las resinas que secuestran ácidos biliares como son la colestiramina y el clorhidrato de colestipol, son otro tipo de fármacos que se utilizan con el propósito de disminuir los niveles de lípidos sanguíneos. Estos actúan conjugando los ácidos biliares.¹²⁻¹³ Este tipo de fármaco tiene la desventaja de capturar otras sustancias tales como vitaminas liposolubles, además de producir efectos adversos tales como náuseas, estreñimiento y esteatorrea, observándose incluso algunos casos de impactación por colestiramina.

El ácido nicotínico también disminuye las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos - - (10-26%), cuando se administra en dosis grandes (3g/día).¹⁴ En individuos tratados con este medicamento se produce - una mayor frecuencia de arritmias cardíacas, disminuye la tolerancia a la glucosa, y aparecen alteraciones en la -

función hepática.^{10,15}

La d-tiroxina administrada a pacientes con enfermedad coronaria aumenta la frecuencia de ataques de angina de pecho así como también disminuye la tolerancia a la glucosa y aumenta la concentración plasmática de bilirrubina, por lo que sólo se usa excepcionalmente.¹⁰

Como puede verse las sustancias actualmente -- utilizadas en la terapéutica hipocolesterolemiantes son muy poco eficaces y producen muchos efectos indeseables.

En la década de los 50's la observación de que mujeres jóvenes tenían menor incidencia de enfermedades coronarias¹⁶ y aterosclerosis que varones de las mismas edades, hizo suponer que esto era debido a que los estrógenos tenían un efecto protector,¹⁷ y se iniciaron las investigaciones sobre la actividad hipocolesterolemiantes de estrógenos, demostrándose este efecto tanto en animales de laboratorio como en humanos,¹⁸⁻²³ Sin embargo, la utilidad práctica de estos agentes es también muy limitada debido a que poseen efectos feminizantes, pérdida de la libido, ginecomastia, impotencia, en algunos casos depresión mental¹⁶ y aumento de la frecuencia de accidentes tromboembólicos.

Diferentes grupos de investigadores trataron de disminuir el efecto estrogénico, reteniendo el hipocolesterolemiantes, de estas sustancias mediante la transforma-

ción química de dichas moléculas, pero los resultados obtenidos fueron en general desalentadores y la mayor parte de estas investigaciones se abandonaron. Esto se explica por el hecho de que la dosis que produce disminución en los niveles de colesterol sérico sanguíneo es cientos de veces mayor que la que produce el efecto estrogénico.

En este trabajo el objetivo básico ha sido obtener derivados de estrógenos para ser probados farmacológicamente sobre su acción hipocolesterolemizante. Sin embargo, la estrategia seguida es diferente a la utilizada por otros grupos y se basa en los siguientes puntos:

1. Es sabido que muchas hormonas se transforman en otras con acciones cualitativamente diferentes, o sea que adquieren nuevas acciones y pierden la actividad del precursor; un ejemplo de ello es la testosterona que se transforma en estradiol²⁴ y éste carece de la acción androgénica de la primera.
2. Existen indicaciones por observaciones no publicadas de que el estradiol y otros estrógenos se biotransforman en otras hormonas, entre ellas las del efecto hipocolesterolemizante y la acción que se atribuye a los estrógenos probablemente sea debido a un metabolito de éstos.

3. Han sido descritos en la literatura metabolitos de hormonas estrogénicas hidroxilados y metoxilados en el anillo A²⁶⁻²⁹ y algunos presentan dicha actividad.²⁵
4. Investigaciones aún no publicadas del Dr. Mandoki y colaboradores han demostrado la acción hipocolesterolemizante de la asarona (1-(2,4,5-trimetoxifenil)-1-trans-propeno) cuyo efecto es muy grande pero su toxicidad en animales ha hecho poco atractivo su uso terapéutico.

Por integración de toda la información mencionada y teniendo en cuenta que estrógenos sintéticos, tales como el dietilestilbestrol (DEB) presentan la actividad en estudio y son productos mucho más sencillos estructuralmente que los estrógenos naturales, más económicos y su síntesis presenta menor dificultad, se planeó la obtención de derivados metoxilados del dietilestilbestrol que tuvieran semejanza estructural con la asarona, para ser probados farmacológicamente.

b) Método.

Para este estudio fueron utilizadas ratas macho adultas y ratas infantiles de 22 días de edad, de origen Wistar. Estos animales viven y se alimentan bajo condiciones uniformes que son controladas por el bioterio

de la Facultad de Medicina de la UNAM.

La distribución de los animales entre los diferentes grupos se llevó a cabo balanceando los pesos corporales de ellos. Los experimentos se verificaron en forma ciega de tal forma que el experimentador ignorara a qué grupo pertenecía cada animal, para evitar así la introducción de sesgos inconscientes en los resultados.

En cada experimento se utilizó un lote de animales al que sólo se le administró el disolvente empleado como vehículo en la administración de las sustancias; esto se hace generalmente para determinar la influencia que éste pueda tener en los resultados y en nuestro caso fue el aceite de maíz. También se utilizó un testigo positivo que presenta la actividad en estudio y fue DEB o asarona.

El método empleado para la determinación de colesterol total sérico (c.t.s.) es el micrométodo fluorométrico de Carpenter³⁰ y se llevó a cabo en un fluorómetro Farrand equipado con filtro primario No. 4010 y secundario No. 2424 con celdillas de vidrio de 9 X 7.5 mm, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, UNAM.

La evaluación estadística de los datos obtenidos de concentración de colesterol se llevó a cabo mediante la aplicación de la prueba "t" de student³¹.

Plan General del Estudio Farmacológico.

La acción de los compuestos, sintetizados sobre la colesterolemia de la rata se evaluó en los siguientes experimentos:

1.- Efecto de la administración del 3,4-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-3-(trans)-hexeno(14) y el carbinol (10), en relación equimolecular al DEB con administración única o administración múltiple.

2.- Respuesta de la administración de 3,4-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-3-(trans)-hexeno (14), 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2(trans)-penteno (13) y 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2(trans)-buteno (12) en dosis comparables a una dosis activa de asarona.

3.- Efecto de la administración del 2-metil-1,3-bis (2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-penteno (15) en dosis diferentes comparadas con asarona.

c) Resultados.

1.- Para el estudio del efecto de la administración del carbinol (10) y el hexametoxiderivado del DEB (14) fueron utilizadas ratas adultas, los pesos promedio están indicados en las tablas correspondientes a cada ex-

perimento y también el número de animales utilizados en cada grupo.

Se seleccionaron dos dosis de DEB con las cuales fueron comparados los productos 10 y 14. La dosis menor de 5 mg/kg de peso y la dosis mayor de 10 mg/kg de peso.

En las tablas 1-6 se muestran los resultados obtenidos en estos experimentos. En la administración de los productos 10 y 14 las dosis fueron de 8.10 y 7.76 mg/kg de peso, respectivamente. Las diferencias en las concentraciones de colesterol sérico a los tiempos de 6, 16 y 24 horas fueron pequeños y no significativos, en cambio el control positivo DEB administrado a la dosis de 5 mg/kg de peso a las 6, 16 y 24 horas muestra una diferencia de -19, -38 y -42% en la concentración de c.t.s. con respecto al grupo testigo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Cuando se administró el doble de la dosis el producto 14 no produjo a las 24 horas (tabla 4) ningún efecto apreciable sobre la colesterolemia, el grupo que recibió el producto 10 presentó un aumento en la concentración de c.t.s. del 13% que no fue significativo estadísticamente ($P > 0.1$). En el grupo tratado con DEB se observó una disminución del 44%, altamente significativa ($P < 0.001$).

A las 48 horas de tratamiento los compuestos 10

TABLA 1

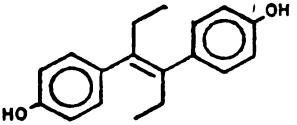
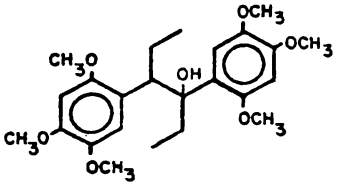
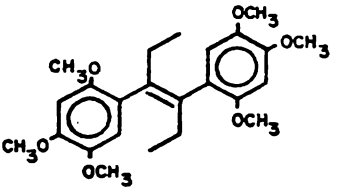
Grupo	Tratamiento (6 hrs.)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g. ± e.s.m.	Colesterol Sérico total mg/100 ml. ± e.s.m.	Dife-- rencia en %	Grupos que se comparan	P
I	Control (aceite)		1 ml.	15	355 ± 14	53 ± 2.0	—	—	—
II	DEB		5 mg.	15	360 ± 13	43 ± 2.0	-19	I:II	<0.01
III	Producto 10		8.1 mg.	5	381 ± 25	53 ± 2.0	0	I:III	>0.8
IV	Producto 14		7.76 mg.	5	368 ± 15	59 ± 5.0	+13	I:IV	>0.1

TABLA 2

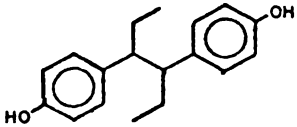
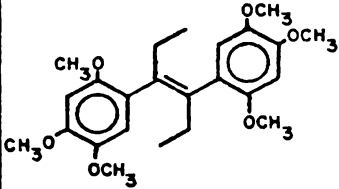
Grupos	Tratamiento (16 hrs)	Formula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Colesterol Sérico Total mg/100 ml. ± e.s.m.	Diferencia en %	Grupos que se com- paran	P
I	Control (aceite)	—	1 ml.	5	385 ± 26	55 ± 3.0	—	—	—
II	DEB		5 mg.	5	398 ± 22	34 ± 4.1	-38	I:II	<0.001
III	Producto 14		7.76 mg.	5	396 ± 28	50 ± 4.9	-8	I:III	7.04

TABLA 3

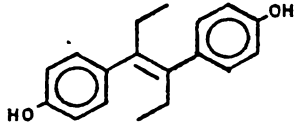
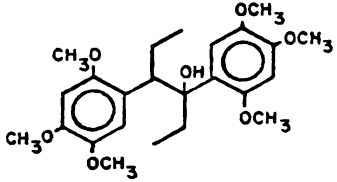
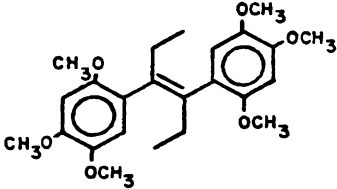
Grupo	Tratamiento (24 hrs.)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Colesterol Sérico total mg/100 ml. ± e.s.m.	Dife- rencia en %	Grupos que se compara- ran	P
I	Control (aceite)	—	1 ml.	10	3.73 ± 13	54 ± 3.0	—	—	—
II	DEB		5 mg.	10	370 ± 19	31 ± 2.2	-42	I:II	<0.001
III	Producto 10		8.1 mg.	5	3.81 ± 25	62 ± 2.7	+15	I:III	> 0.1
IV	Producto 14		7.76 mg.	5	3.68 ± 15	62 ± 2.7	0	I:IV	> 0.9

TABLA 4

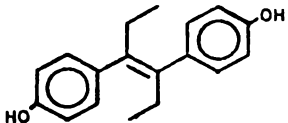
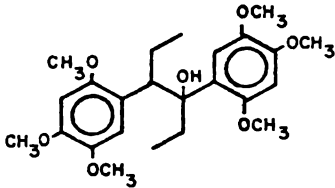
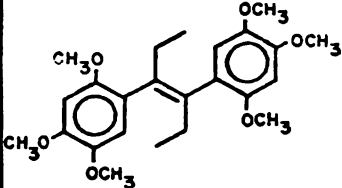
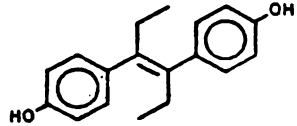
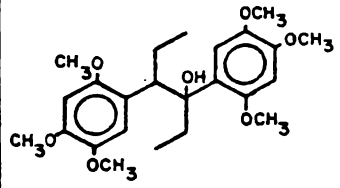
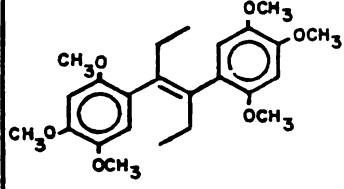
Grupo	Tratamiento (24 hrs.)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Colesterol Sérico Total mg/100 ml ± e.s.m.	Diferencia en %	Grupos que se comparan	P
I	Control (aceite)	—	1 ml.	7	437 ± 16	57 ± 3.0			
II	DEB		10 mg.	7	436 ± 17	32 ± 1.6	-44	I:II	<0.001
III	Producto 13		16.2 mg.	7	437 ± 16	65 ± 3.1	+13	I:III	> 0.1
IV	Producto 14		15.5 mg.	7	436 ± 16	57 ± 3.6	-0.7	I:IV	> 0.9

TABLA 5

Grupo	Tratamiento (48 hrs.)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Colesterol Sérico total mg/100 ml ± e.s.m.	Diferencia en %	Grupos que se comparan	P
I	Control (aceite)	---	1 ml.	7	437 ± 16	57 ± 2.0	—	—	—
II	DEB		10 mg.	7	436 ± 17	25 ± 1.6	-57	I:II	<0.001
III	Producto 10		16.2 mg.	7	437 ± 16	66 ± 2.8	+15	I:III	<0.05
IV	Producto 14		15.5 mg.	7	436 ± 16	60 ± 3.6	+4	I:IV	>0.5

y 14 tampoco produjeron efecto de hipocolesterolemia, el DEB muestra una baja del 57% ($P < 0.001$). El compuesto 10 produjo un aumento del 15% en la concentración de c. t.s. que sí fue estadísticamente significativo ($P < 0.05$).

En vista de estas observaciones se administró durante 7 días el producto 10 con la misma dosis diaria. Los resultados obtenidos son los de la tabla 6 en los que se observa un pequeño aumento en la colesterolemia de la rata, pero este resultado ya no es significativo.

2.- Se efectuó otro estudio donde se compararon los productos 12, 13, 14 con asarona, en ratas infantiles de 22 días de nacidas. Las dosis aplicadas en cada grupo de animales fueron equimolecularmente comparables a la asarona y los resultados se muestran en las tablas 7, 8 y 9 así como los demás resultados obtenidos.

A las 24 horas de tratamiento (tabla 7) el compuesto 14 muestra un aumento del 7% de c.t.s. que no fue significativo ($P > 0.2$). Se observan aumentos del 13 y 11% en los grupos de animales a los que se les administró los productos 12 y 13 (tabla 8), estos aumentos no fueron significativos. La asarona, en cambio produjo efecto hipocolesterolemia significativo a las 24 horas en ambos experimentos.

También se estudió el efecto de dos días de tratamiento de los compuestos 12 y 13. En este estudio no

TABLA 6

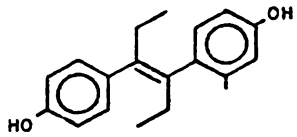
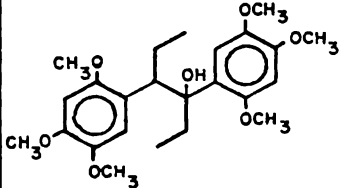
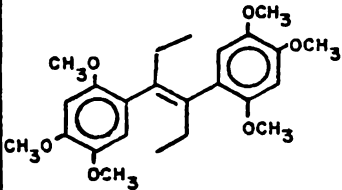
Grupo	Tratamiento (7 días)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Colesterol Sérico total mg/100 ml. ± e.s.m.	Diferencia en %	Grupos que se comparan.	P
I	Control (aceite)	—	1 ml.	7	437 ± 16	56 ± 2.5	—	—	—
II	DEB		10 mg.	7	436 ± 17	18 ± 2.0	-67	I:II	<0.001
III	Producto 10		16.2 mg.	7	437 ± 16	62 ± 2.5	+10	I:III	> 0.1
IV	Producto 14		15.5 mg.	7	436 ± 16	60 ± 3.9	+8	I:IV	> 0.3

TABLA 7

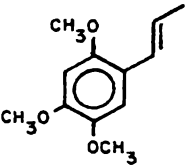
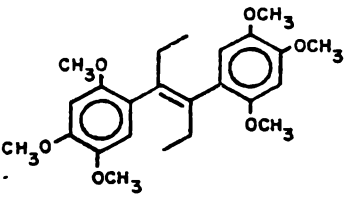
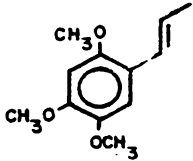
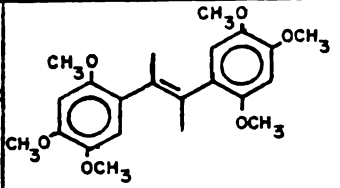
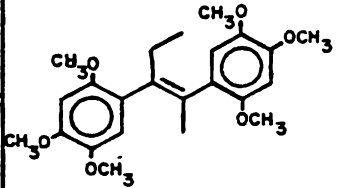
Grupo	Tratamiento (24 hrs)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Coolesterol Sérico total mg/100 ml ± e.s.m.	Cambio en %	Grupos que se comparan	P
I	Control (aceite)	—	1 ml.	5	48 ± 5.7	71 ± 2.5	—	—	—
II	Asarona		300 mg.	4	52 ± 3.7	55 ± 3.1	-22	I;II	<0.01
III	Producto 14		599.8 mg	5	47 ± 5.9	76 ± 3.3	+7	I:III	> 0.2

TABLA 8

Grupo	Tratamiento (24 hrs.)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Colesterol Sérico Total mg/100 ml. ± e.s.m.	Cambio en %	Grupos que se comparan	P
I	Control (aceite)	—	10 ml.	6	218 ± 13.6	50 ± 1.93	—	—	—
II	Asarona		300 mg.	6	210 ± 6.1	32 ± 3.01	-36	I:II	<0.0005
III	Producto 12		582 mg.	6	210 ± 6.4	56 ± 4.40	+13	I:III	> 0.2
IV	Producto 13		603 mg.	6	210 ± 6.1	55 ± 1.57	+11	I:IV	> 0.1

se observó ningún efecto de dichas sustancias (tabla 9).

3.- En la tabla 10 se muestran los resultados del experimento en el cual se estudió el efecto de la administración del 2-metil-1,3 bis (2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans) penteno (15). En éste se comparan 15 y asarona a dos diferentes dosis con el grupo testigo. El tratamiento fue de 18 horas y los resultados obtenidos fueron los siguientes: el compuesto 15 administrado a un grupo de animales a la dosis de 250 mg/kg de peso no produjo ningún efecto, a la dosis de 500 mg/kg de peso produjo una disminución de c.t.s. del 17% no significativa estadísticamente ($P > 0.2$). Los grupos tratados con las tres dosis de asarona mostraron bajas significativas en la concentración de c.t.s. a las tres dosis ensayadas.

TABLA 9

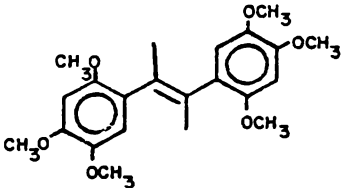
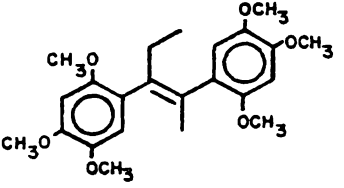
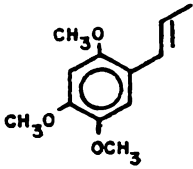
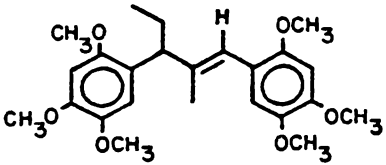
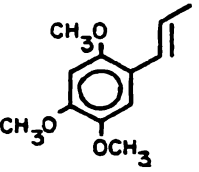
Grupo	Tratamiento (43 hrs)	Fórmula	Dosis/Kg /día	n	Peso Corporal en g ± e.s.m.	Coolesterol Sérico Total mg/100 ml. ± e.s.m.	Cambio en %	Grupos que se comparan.	P
I	Control aceite	—	1 ml.	6	218±14	58±1.9	—	—	—
II	Producto 12		582 mg.	6	210±6.5	59±6.9	+2	I:II	> 0.8
III	Producto 13		603 mg.	6	210±6.1	57±2.8	-1	I:III	> 0.8
IV	Asarona		300 mg.	6	210±5.4	33±4.1	-43	I:IV	< 0.0005

TABLA 10

Grupo	Tratamiento (18 hrs.)	Fórmula	Dosis/Kg/día	n	Peso Corporal en g ± en e.s.m.	Colesterol Sérico Total mg/100 ml ± e.s.m.	Cambio en %	Grupos que se comparan	p
I	Control (aceite)	—	4 ml	5	57 ± 1.2	73 ± 4.7	—	—	—
II	Producto 15		250 mg	5	56 ± 1.8	75 ± 1.3	+ 2	I:II	> 0.5
III			500 mg	5	58 ± 1.2	61 ± 6.4	-17	I:III	> 0.2
IV	Asarona		125 mg	5	57 ± 2	55 ± 2.1	-24	I:IV	<0.02
V			250 mg	5	57 ± 1.2	33 ± 6.3	-54	I:V	<0.002
VI			500 mg	4	57 ± 0.6	24 ± 5.1	-67	I:VI	<0.005

III. PARTE QUIMICA.

a) Generalidades.

La obtención de derivados simétricos del difenil etano generalmente se lleva a cabo mediante la condensación benzoínica,³² en la cual ocurre la dimerización de un aldehído aromático mediante catálisis por ión cianuro y en solución etanólica, obteniéndose como producto final la benzoína correspondiente (la α -hidroxicetona aromática = benzoína).

Esta reacción es de gran utilidad en algunos casos ya que pueden prepararse con ella derivados como el anicilo o la desoxianizoina, los que son intermediarios importantes en la síntesis de compuestos farmacológicamente activos tales como el DEB, Hexestrol y Dienestrol.

Algunos sustituyentes en el anillo aromático tales como halógenos (Cloro, Bromo) en las posiciones orto, meta o para, grupos amino y alquilo, así como también los hidroxilos fenólicos, impiden dicha condensación.³³⁻³⁵ En este último caso, la protección de los grupos fenólicos, permite que la reacción se efectúe, aunque existen casos como el de la vainillina en el cual aún protegiendo su oxhidrilo como el éter bencílico, no se lleva a cabo dicha reacción. Desafortunadamente, no se ha podido hacer ninguna generalización al respecto, ya que algunos

aldehidos³⁶⁻³⁸ con las características mencionadas anteriormente, si bien no se condensan consigo mismos, sí lo gran hacerlo con otros aldehidos aromáticos, produciendo así benzoinas de tipo asimétrico.

Cuando se presenta el caso de sustituyentes alco-xílicos, la condensación benzoínica ocurrirá o no dependiendo de el número de sustituyentes y de la posición en que éstos se encuentren. Los derivados monometoxilados no presentan graves problemas ya que en los tres casos posibles, el 2-,³³ 3-,³⁹ 4-⁴⁰ metoxibenzaldehidos, la reacción se lleva a cabo con rendimientos del 55, 20 y 60% respectivamente. En el caso de los derivados dimetoxilados, el 2,3-; 2,5-⁴¹ y 3,4-dimetoxibenzaldehidos,^{34,42} ocurre la condensación en 44, 100 y 60% correspondientemente, pero el 2,4- y el 3,5-dimetoxibenzaldehidos no reaccionan.

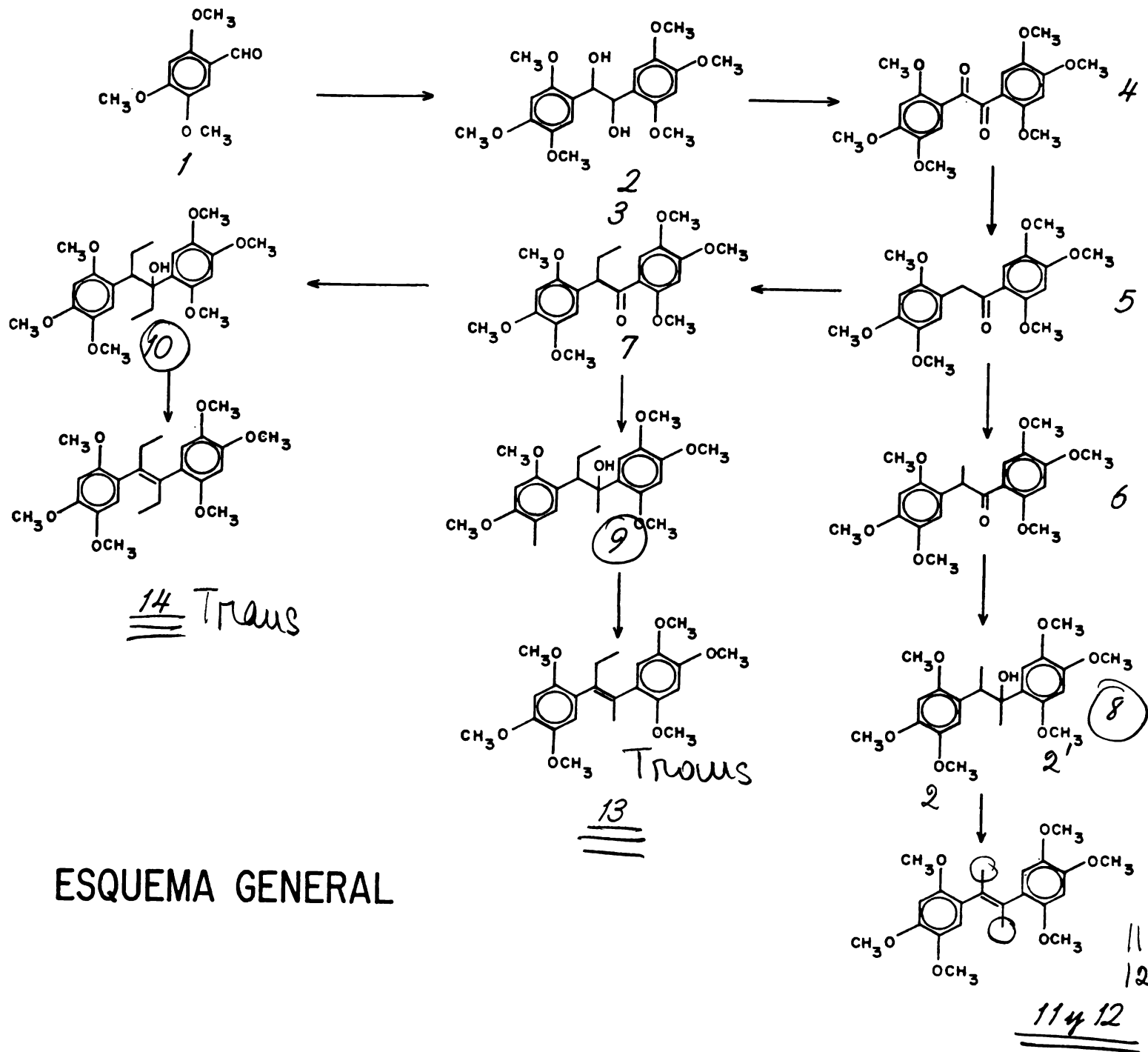
El problema es mayor cuando ya se tienen derivados trimetoxilados, ya que en los estudios experimentales que se han hecho al respecto sólo se ha podido obtener la benzoína del 3,4,5-trimetoxibenzaldehido,^{41,43} en un rendimiento del 16%, mientras que en el caso del 2,4,6-trimetoxibenzaldehido⁴⁴ se reporta únicamente la obtención de un producto cicloso. También ha sido descrito,⁴⁵⁻⁴⁶ que el 2,4,5-trimetoxibenzaldehido no efectúa la condensación benzoínica y por ello ha sido necesario el desarrollo de otras rutas sintéticas para la preparación de derivados polimetoxilados del difeniletano que presen-

tan dicho patrón de sustitución.

Una alternativa para la obtención de tales derivados es la reducción electrolítica de los aldehidos aromáticos polisustituídos para producir el hidroderivado de la benzoína correspondiente.

Law⁴⁸ obtuvo en 1906 la hidrovainillina mediante la reducción electrolítica de la vainillina, el glicol correspondiente, en un 40% de rendimiento. Esta reacción la llevó a cabo empleando electrodos de níquel o platino en solución alcalina y utilizando una corriente de un ampere. Posteriormente Pearl,⁴⁹ aumentando la intensidad de corriente a 3 amperes elevó el rendimiento a un 70-80%. Además demostró que la reducción electrolítica puede efectuarse con compuestos en los que no se lleva a cabo la condensación benzoínica, tales como el 2 hidroxí,3 metoxi-(75% de rendimiento) y el 3-etoxi,4-hidroxibenzaldehído (93% de rendimiento) y aún con compuestos trimetoxilados tales como el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído,⁵⁰ que se redujo electrolíticamente a la hexametoxihidrobenczoína correspondiente en rendimiento mayor del 70%.

En estudios recientes, Sánchez-Viesca^{46,47} ha descrito la obtención de la 2,4,5,2',4',5'-hexametoxihidroasaroina,⁴⁶ mediante la reducción electrolítica del 2,4,5-trimetoxibenzaldehído. El producto obtenido conduce mediante oxidación y posterior reducción, a la de-



ESQUEMA GENERAL

soxibenzoína correspondiente, lo que permite obtener los derivados hexametoxilados del DEB, objetivo de este trabajo.

b) Discusión.

La preparación de los compuestos 12, 13, y 14 se llevó a cabo siguiendo el esquema de síntesis que se muestra en la página 25.

La 2,4,5,2',4',5'-desoxibenzoína se obtuvo a partir del 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (1), por reducción electrolítica en medio básico, utilizando electrodos de Pb y siguiendo el método descrito por Pearl.⁴⁹ El producto de esta reacción fue la 2,4,5,2',4',5'-hexametoxihidrobenzoína (2), la que se identificó por comparación de sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas con las reportadas en la literatura.⁴⁶

La acetilación del glicol (2) con anhídrido acético y piridina produjo el diacetato de la hexametoxidroasaroína (3), en cuyo espectro de infrarrojo (i.r.) se observa la desaparición de la banda de -OH y a su vez aparece en 1745 cm^{-1} la correspondiente al carbonilo del grupo acetato. Su punto de fusión coincide igualmente con el reportado en la literatura.⁴⁶ Por oxidación de la hidrobenzoína (2) con $\text{Cu}(\text{OH})_2$ o $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (II) en medio ácido, se obtuvo el 2,4,5,2',4',5'-hexametoxiben-

cilo (4), observándose además un incremento notable en el rendimiento de la reacción al utilizarse este último reactivo (93%). Este producto muestra en el i.r. una banda en 1650 cm^{-1} , debida a los carbonilos de la α -dicetona aromática y en su espectro de resonancia magnética de protón (r.m.p.) se observa una señal en $\delta 3.58$ asignada a los metoxilos en posición 2 y 2', ya que por la interacción que existe entre el grupo carbonilo y los dos metoxilos en esta posición, éstos se encontrarán desplazados a campo más alto. En 3.92 y 3.96 aparecen las señales asignadas a los metoxilos restantes. Los protones aromáticos aparecen en 6.52 y 7.56 p.p.m.

La reducción de la α -dicetona (4) a su desoxibenzoína correspondiente (5), se llevó a cabo con estaño y ácido clorhídrico en presencia de sulfato de cobre.⁵² Su espectro muestra una absorción en 1660 cm^{-1} debida a la vibración de alargamiento $C = O$ del grupo carbonilo aromático y en su espectro de r.m.p. se observan seis señales para los metoxilos en $\delta 3.72$, 3.78, 3.84, 3.85, 3.88 y 3.92, lo que indica la disimetría de la molécula. En 4.19 aparece una señal sencilla correspondiente a los dos hidrógenos del metileno bencílico y las señales debidas a los protones aromáticos aparecen en 6.50, 6.54, 6.71 y 7.44 p.p.m.

La alquilación de la hexametoxidesoxibenzoína (5) se efectuó mediante la reacción en medio básico, con el yoduro de alquilo correspondiente.

El α -metil derivado (6) se obtuvo utilizando metóxido de sodio como base y yoduro de metilo como agente alquilante en metanol anhidro. El producto obtenido presenta en su espectro de r.m.p. en δ 1.42 una señal doble, con constante de acoplamiento $J = 7$ Hz, que ha sido asignada al metilo α al grupo carbonilo y su multiplicidad es debida a la interacción con el metino bencílico que lo soporta. Las señales para los metoxilos aparecen en 3.75, 3.83 y 3.86. En 4.97 aparece la señal cuadruple, $J = 7$ Hz, correspondiente al metino bencílico base de un sustituyente metilo. En 6.35, 6.43, 6.68 y 7.28 p.p.m. aparecen las señales correspondientes a los protones aromáticos.

El α -etil derivado (7) fue obtenido usando metóxido de sodio como base y yoduro de etilo como agente alquilante en solución etanólica absoluta. En su espectro de r.m.p. se observa en δ 0.87 una señal triple con $J = 7$ Hz y con integración para tres protones que corresponde al metilo terminal del grupo etilo, mientras que en 1.98 se observa la señal múltiple característica del metileno etílico, siendo su multiplicidad debida a las interacciones tanto con el metilo como con el metino vecinos a él. Las señales de los metoxilos aparecen en 3.77, 3.78, 3.79, 3.80, 3.82, 3.85 mientras que en 4.90 aparece una señal triple con una $J = 7$ Hz asignada al protón base del grupo etilo. Los protones aromáticos aparecen en 6.42, 6.48, 6.75 y 7.27 p.p.m.

Por adición nucleofílica de yoduro de metilmagnesio sobre el α -metil derivado (6) en éter seco, se obtuvo el carbinol (8) en cuyo espectro de i.r. se observa una banda ancha en 3500 cm^{-1} debida a la vibración de alargamiento del grupo hidroxilo (-OH), así como la desaparición de la banda original del carbonilo. En su espectro de r.m.p. aparece en $\delta 1.25$ una señal doble ($J = 7\text{ Hz}$) que corresponde a un grupo metilo adyacente a un grupo metilo bencílico, mientras que en 1.58 aparece la señal sencilla que integra para tres hidrógenos y corresponde al metilo base del carbinol terciario. Las señales de los metoxilos aparecen en 3.78 y 3.87 . En 3.83 aparece la señal que se asignó al protón metínico. La multiplicidad de esta señal no se pudo observar claramente ya que se encuentra sobrepuesta con las señales correspondientes a los metoxilos. En 4.72 aparece una señal sencilla intercambiable con D_2O , y que integrando para un hidrógeno corresponde obviamente al grupo alcohólico. Los protones aromáticos parecen en 6.41 , 6.43 , 6.73 y 6.85 p.p.m.

Cuando se hizo la adición de yoduro de metilmagnesio sobre el α -etil derivado (7) se obtuvo el carbinol (9). Este compuesto presenta en el i.r. una absorción en 3500 cm^{-1} correspondiente al -OH y en su espectro de r.m.p. aparece en $\delta 0.78$ una señal triple con integración para tres hidrógenos, $J = 7\text{ Hz}$, que corresponde al metilo del grupo etílico. En 1.63 aparece el metilo base del carbinol y en 1.85 un multiplete correspondiente al

metileno. La señal centrada en 3.74 se asignó al metino, base del grupo etilo, comprobándose esto por irradiación de esta señal, observándose una simplificación del multiplete del metileno (Apéndice). Para los metoxilos aparecen las señales en 3.88 y 3.97. En 4.90 aparece una señal que se intercambia con D_2O y es la correspondiente al OH. Los protones aromáticos aparecen en 6.45 (2H), 6.72 y 6.85 p.p.m.

Al efectuar la adición nucleofílica con yoduro de etilmagnesio sobre el α -etil derivado se obtuvo el carbinol (10). Este producto se identificó por sus espectros de i.r. y r.m.p. En su espectro de i.r. se observa la banda característica de -OH en 3470 cm^{-1} y en su espectro de r.m.p. se observan las siguientes señales: en $\delta 0.72$ una señal triple con $J = 7\text{ Hz}$ con integración para seis hidrógenos y que se asignó a los metilos de los grupos etilos. Centrada en 2.00 aparece una señal múltiple que integra para cuatro protones, esta señal corresponde a los metilenos de los grupos etilos. En 4.98 aparece la señal del OH que es intercambiable con D_2O . Los metoxilos dan señales en 3.78, 3.80 y 3.82. Finalmente los protones aromáticos parecen en 6.38 como una señal aguda que integra para dos hidrógenos y en 6.68 p.p.m. como una señal ancha que también tiene una integración para dos hidrógenos.

La deshidratación de los alcoholes 8, 9 y 10 dio como resultado, la obtención de los hexamoxiestilbenos

finales 11, 12, 13 y 14. Dicha reacción se llevó a cabo en los tres casos utilizando tribromuro de fósforo en cloruro de metileno o cloroformo secos.

El producto de eliminación del alcohol (8) presentó en su espectro de ultravioleta (u.v.) máximos en 215 (log ϵ = 4.34) y 294 nm (log ϵ = 4.13). Su espectro de r.m.p. muestra una señal sencilla de dos metilos vinílicos en δ 2.04. En 3.58 aparece una señal correspondiente a seis hidrógenos que se asignó a los metoxilos en las posiciones 2 y 2', mientras que en 3.78 y 3.81 aparecen las señales de los metoxilos restantes. Los protones aromáticos de este compuesto aparecen como una sola señal centrada en 6.42 p.p.m. A este producto se le asignó la estructura del 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2-(cis)-buteno (11), debido a que térmicamente puede ser transformado en su isómero más estable, el 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2-(trans)-buteno (12), cuyo punto de fusión no sólo es mayor (162-163°C), sino que también presenta en el u.v. máximos a mayor longitud de onda en 242 (log ϵ = 3.90) y 296 nm (log ϵ = 3.97). Su espectro de r.m.p. muestra un desplazamiento diamagnético, es decir hacia campo más alto, para los metilos vinílicos en δ 1.79 con respecto al isómero cis. Esto puede ser debido a que en la conformación trans el impedimento estérico es menor y la influencia (o interacción) de los grupos metoxilos es también obviamente menor. Este hecho se ve reflejado incluso en el desplazamiento químico de los metoxilos en la posición 2 y 2' que aparecen desplazados a campo más

bajo en 3.85. En este caso los protones aromáticos son observados como dos señales, una en 6.66 asignada a los protones en 3 y 3' y otra en 6.79 p.p.m. asignada a los protones 6 y 6'. De hecho, este resultado puede utilizarse para la rápida y fácil diferenciación entre los dos isómeros, ya que en el producto cis sólo se observa una señal para los protones aromáticos.

Mediante espectrometría de masas se pudo obtener un ión molecular y pico base en 388 m/e lo que corresponde a la fórmula molecular deseada de $C_{22}H_{28}O_6$. Estos datos fueron, en conjunto, satisfactorios para la asignación de las estructuras 11 y 12.

Cuando se efectuó la deshidratación del carbinol (9), se obtuvo un solo producto de reacción. Este producto presenta en su espectro de u.v. máximos de 247 ($\log \epsilon = 3.87$) y 294 nm ($\log \epsilon = 3.99$). Su espectro de r.m.p. muestra una señal triple en $\delta 0.77$ que integra para tres protones ($J = 7$ Hz) que corresponde al metilo de un grupo etilo vinílico, similarmente al compuesto 12 el metilo vinílico aparece en 1.75 y en 2.19 se observa una señal cuadruple ($J = 7$ Hz) correspondiente al metileno de dicho grupo etilo. Las señales para los metoxilos aromáticos aparecen en 3.85, 3.90 y 3.94, y sus protones aromáticos en 6.65, los 3 y 3', y en 6.72 y 6.78 p.p.m. los correspondientes a 6 y 6'. El ión molecular M^+ 402 m/e, obtenido por espectrometría de masas, corresponde a la fórmula molecular $C_{23}H_{30}O_6$ esperada para el producto.

Dada la similitud de algunos de los datos obtenidos por u.v., como lo es su máximo en 247 nm, así como también la posición en resonancia magnética nuclear del metilo vinílico de 12 y la distribución de las señales de los protones aromáticos (tabla 13), se puede concluir que en este caso el producto obtenido es directamente el isómero trans, es decir el 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2-trans)-penteno (13).

Finalmente, el producto de deshidratación de carbinol (10) fue únicamente el 3,4-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-3-(trans)-hexeno (14). Para éste, se observan en el u.v. los máximos esperados en 245 ($\log \epsilon = 4.04$) y 294 nm ($\log \epsilon = 4.08$). En r.m.p. muestra en $\delta 0.76$ una señal triple con integración para seis hidrógenos y con una $J = 7$ Hz, correspondiente a la fracción metílica de los grupos etilo, así como una señal cuádruple debida a los metilenos respectivos que aparecen en 2.13 p.p.m. y presentan la misma constante de acoplamiento. Los metoxilos aromáticos aparecen ahora en 3.82, 3.88 y 3.93, y los protones aromáticos en 3 y 3' en 6.62 y en 6.71 p.p.m. los de 6 y 6'. Por espectrometría de masas se obtuvo un ión molecular en 416 m/e que está en concordancia con la fórmula $C_{24}H_{32}O_6$ esperada para el producto.

El 2-metil-1,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-penteno (15) se obtuvo mediante el tratamiento del 1-(2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-propeno (asarona) en presencia del tribromuro de fósforo en solución clorofórmica bajo

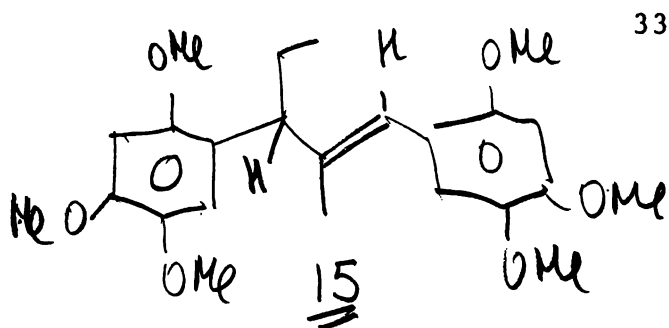


TABLA 11
DESPLAZAMIENTO QUIMICO DE LA CADENA CENTRAL

PRODUCTO	R-CH	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₃	CH ₃ -CH	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -C=C	CH ₃ -C=O	CH ₃ -COH	-OH
2	5.18	—	—	—	—	—	—	—	3.03
3	6.20	—	—	—	—	—	2.03	—	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	4.20	—	—	—	—	—	—	—
6	4.97	—	—	1.42	—	—	—	—	—
7	4.90	—	1.98	—	0.87	—	—	—	—
8	3.83	—	—	1.25	—	—	—	1.58	4.72
9	3.74	—	1.85	—	0.78	—	—	1.63	4.90
10	No se observa	—	2.00	—	0.72	—	—	—	4.98
11	—	—	—	—	—	2.04	—	—	—
12	—	—	—	—	—	1.79	—	—	—
13	—	—	2.19	—	0.77	1.75	—	—	—
14	—	—	2.13	—	0.76	—	—	—	—
15	No se observa	—	1.85	—	0.93	1.67	—	—	—

TABLA 13

DESPLAZAMIENTO QUIMICO DE LOS PROTONES AROMATICOS

PRODUCTO	3	6	3'	6'
2	6.45	6.73	6.45	6.73
3	6.33	6.40	6.33	6.40
4	6.52	7.56	6.52	7.56
5	6.54	7.44	6.50	6.71
6	6.43	7.28	6.35	6.68
7	6.48	7.27	6.42	6.75
8	6.43	6.85	6.41	6.73
9	6.45	6.85	6.45	6.72
10	6.38	6.68	6.38	6.68
11	6.40	6.40	6.40	6.40
12	6.66	6.79	6.66	6.79
13	6.65	6.72	6.65	6.72
14	6.62	6.71	6.62	6.71
15	6.61	6.94	6.61	6.84

condiciones anhidras su identificación se hizo en base a sus propiedades espectroscópicas.

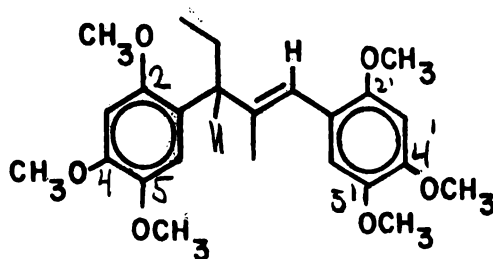
En el i.r. muestra bandas en 2825 debida a la vibración de alargamiento carbón-hidrógeno de los grupos metoxilos y en 1610 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración de alargamiento carbón-carbón doble enlace aromático. Estas bandas también son observables en el espectro de su precursor la asarona. Sin embargo, en el caso de ésta existe una banda en 975 cm^{-1} que es asignada⁵¹ a la vibración de alargamiento de los hidrógenos trans vinílicos fuera del plano y el producto 15 muestra en esta zona una banda en 825 cm^{-1} que puede asignarse⁵¹ a un protón vinílico que vibra fuera del plano en una olefina trisustituida. Su espectro de r.m.p. presenta en 0.93 una señal triple ($J = 7.5\text{ Hz}$) correspondiente al metilo etílico. En 1.85 aparece un multiplete con integración para dos protones debido al metileno del grupo etilo, éste se encuentra en parte sobrepuesto a una señal sencilla en 1.67 p.p.m. que es la correspondiente al metilo vinílico. El ensanchamiento observado para esta señal puede deberse al acoplamiento de este metilo con el protón vinílico cercano en la posición uno. Esto se comprobó al ampliar al doble esta zona en el espectro de 90 Mz (Apéndice) donde puede observarse que la constante de acoplamiento es de 1.5 Hz, de acuerdo con las constantes de acoplamiento esperadas para este tipo de sistemas.⁵³

Son observables en $\delta 3.83$ y 3.90 las señales para los metoxilos aromáticos siendo la integración total en este caso de 29 hidrógenos. En 6.50 se observa una señal sencilla ancha para el protón vinílico. Los protones

aromáticos aparecen en 6.61, los correspondientes a las posiciones 3 y 3', en 6.84 una señal sencilla que se asignó al protón 6' y por último en 6.94 p.p.m. la del protón en posición 6.

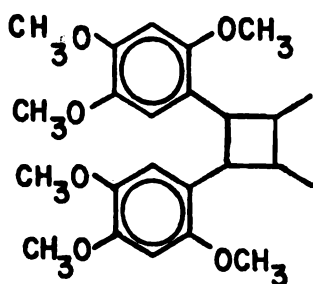
La señal correspondiente al hidrógeno base del etilo no se puede observar en el espectro, por lo que se pensó que podía ocurrir una vez más lo que en casos anteriores (carbinoles 8, 9 y 10) (tabla 11), es decir, que esta señal se encuentra muy cerca o en la misma posición de los metoxilos aromáticos. Esta interpretación se ve reforzada dado que la integración en esta zona corresponde a 19 hidrógenos (18 para los metoxilos más uno) como se mencionó anteriormente. Por espectrometría de masas se obtuvo su ión molecular $M^+ = 416$ m/e que corresponde a la fórmula $C_{24}H_{32}O_6$ comprobado por espectrometría de masas de alta resolución en el que se muestra un peso molecular $PM = 416.2197$ y el PM calculado es de 416.2198.

De los datos mencionados anteriormente se propone el producto 15 la estructura siguiente:



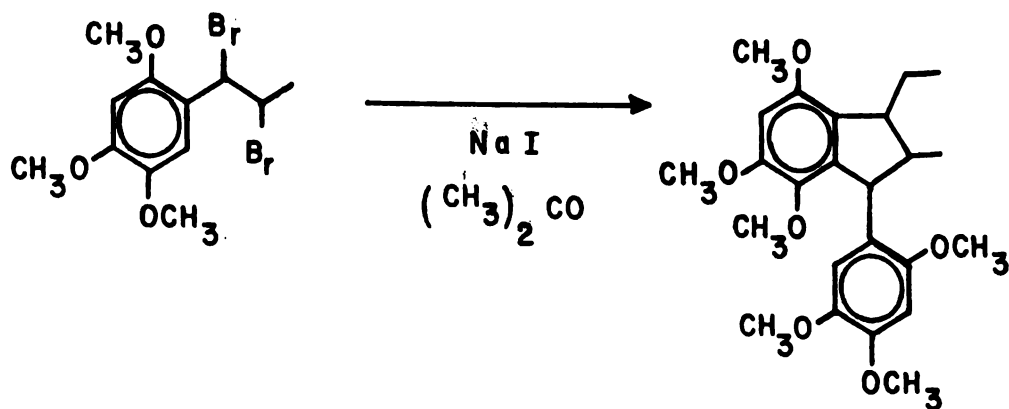
15

Sin embargo, cabe mencionar que en la literatura se encuentran reportados productos de dimerización de la asarona diferentes estructuralmente a la proposición 15. Gero⁵⁴ encontró en el aceite de las raíces de la avellana silvestre húngara Asarum europeum L (fam. Aristolochiaceae) un derivado de asarona con fórmula $(C_{12}H_{16}O_3)_2$ con p.f. = 99°. Haraszti⁵⁵ y Szeki⁵⁶ reportan un producto de dimerización de la asarona con p.f. = 101.5 el primero y 96° el segundo. La estructura propuesta por ambos es la del producto 17.



17

Posteriormente Kovacs⁵⁷ por reacción del derivado dihalogenado de la asarona con yoduro de sodio en acetona obtuvo un producto con p.f. = 98-9° para el que propone la estructura indónica 18.



16

18

Como puede observarse la diferencia entre los puntos de fusión de los productos propuestos en la literatura es muy pequeña y considerando que en este caso se tiene un punto de fusión muy similar ($99-100^\circ\text{C}$) y una fórmula molecular que coincide con la de los productos reportados, se pensó que era oportuno hacer un estudio más amplio sobre la estructura del producto 15, teniendo en cuenta que los datos espectroscópicos expresados ante-

riormente no están de acuerdo con las estructuras propuestas 17 y 18.

Se ha mencionado que la señal producida por el protón base del grupo etilo no es observable en el espectro de r.m.p. y que posiblemente se encuentre en la zona de los metoxilos aromáticos. Ahora bien, hay algunos métodos experimentales que se utilizan con el objeto de disminuir la equivalencia de los protones involucrados mediante la alteración de su medio magnético y pueden ser de dos tipos:⁵⁸ a) uso de disolventes aromáticos como benceno y piridina y b) la formación de complejos paramagnéticos por el uso de reactivos de desplazamiento (RD). En ambos, el mecanismo es originar campos magnéticos secundarios que son usualmente anisotrópicos y cuyas magnitudes y orientaciones varían con la dirección del campo aplicado dando como resultado diferentes desplazamientos químicos para los núcleos involucrados.

En nuestro caso se decidió utilizar el método de los reactivos de desplazamiento, teniendo como objetivo el poder observar una separación en las señales de los metoxilos y posiblemente la señal del metino. Se ha descrito que el lantánido Europio en la forma del reactivo de desplazamiento conocido como Eu(fod)₃ (tris-(1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil-octa-4,6-dionato) de Europio III), se coordina a dos átomos de oxígeno a la vez, en el caso de glicinas⁵⁹ y de orto dimetoxibencenos.⁶⁰ Dado que nuestra molécula tiene dos grupos de metoxilos

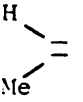
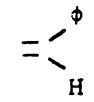
aromáticos orto (los de las posiciones 4, 5 y 4', 5' que se observan en el espectro de r.m.p. como dos señales, una en 3.83 y la otra en 3.90 p.p.m., se pensó que sería posible efectuar la diferenciación de éstos y la del protón metínico por la adición del reactivo antes mencionado.

Inicialmente la asarona fue utilizada como compuesto modelo y en la tabla 14 se muestran los desplazamientos químicos de los diferentes grupos en la molécula en ausencia de reactivo y posteriormente los desplazamientos inducidos por el lantánido (DIL) cuando se usaron diferentes concentraciones de $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

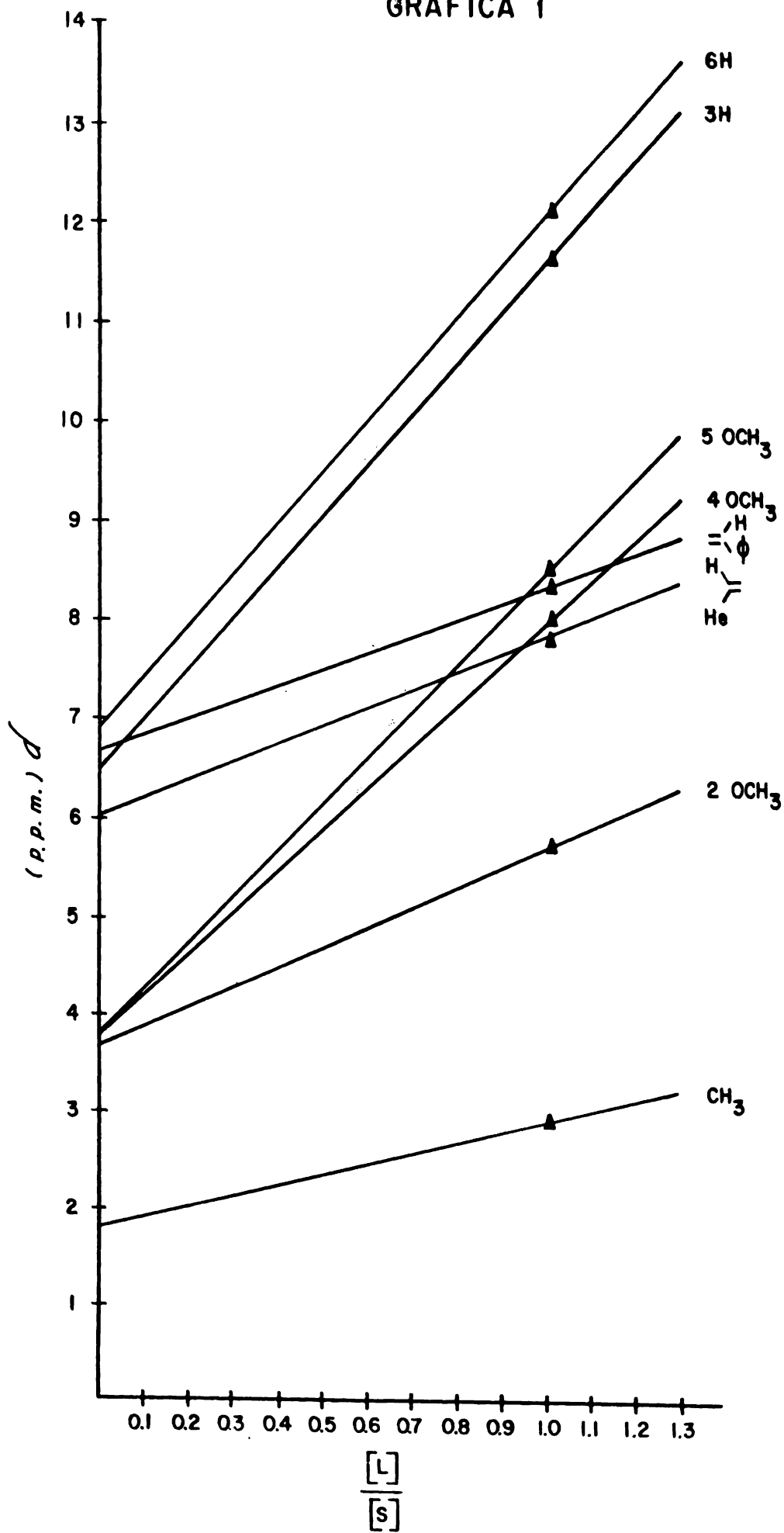
El valor $\Delta\delta$ (diferencia entre el DIL y el valor del desplazamiento inicial δ_0) sugiere cuáles son los sitios más afectados por la adición del reactivo de desplazamiento y a su vez a partir de estos valores se puede inferir el sitio probable de asociación. Una mejor precisión en las inferencias se obtiene por extrapolación a la relación molar $L/S = 1$, en la recta obtenida al graficar (gráfica 1) δ vs L/S ($L = \text{lantánido}$ y $S = \text{sustrato}$). El valor de desplazamiento δ_{lim} corresponde al desplazamiento esperado para el complejo molar LS y la diferencia entre δ_{lim} y el desplazamiento original δ_0 da un valor Δ que corresponde al DIL total para el complejo.⁶⁰ Este valor ya puede ser usado para predecir el sitio de asociación del reactivo.

Dado que los metoxilos aromáticos en las posicio-

TABLA 14

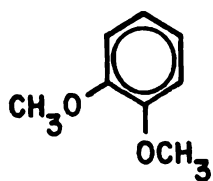
Eu(fod) ₃ moles/lit	L / S	CH ₃ -C=C	2-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃			Ar-H3	Ar-H6
δ_0		1.83	3.74	3.82	3.84	6.07	6.70	6.50	6.98
0.0313	0.0228	1.88	3.83	3.98	4.01	6.17	6.77	6.70	7.18
0.0622	0.0451	1.92	3.90	4.07	4.12	6.25	6.85	6.95	7.38
0.1652	0.2398	2.08	4.20	4.80	4.95	6.49	7.11	7.78	8.21
$\Delta\delta$		0.25	0.46	0.98	1.11	0.42	0.41	1.28	1.23
δ_{lim}		2.80	5.53	7.75	8.31	7.64	8.30	11.54	11.84
ΔB		0.9661	1.7854	3.9304	4.4712	1.5740	1.6001	5.0390	4.8589
LS	$\overline{LS}=0.3508$	0.3553	0.3538	0.3424	0.3409	0.3664	0.3519	0.3488	0.3476
K	$\overline{K}=1.5469$	1.5673	1.5595	1.5093	1.5028	1.6152	1.5510	1.5376	1.5323
n		0.9978	1.0001	1.0005	0.9992	1.0002	1.0002	1.0007	1.0007
r		0.9839	0.9861	0.9969	0.9975	0.9674	0.9836	0.9862	0.9904

GRAFICA 1

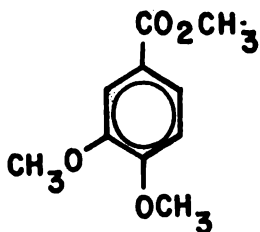


nes 4 y 5 presentan un Δ de 4.47 y 3.93 p.p.m. se puede asumir que en esta posición hay asociación del lantánido con asarona.

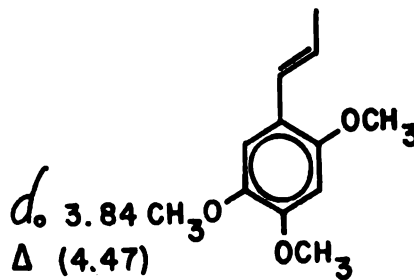
Esto se ve reforzado por los datos obtenidos de la literatura⁶⁰ acerca de que el 1,2-dimetoxibenceno presenta un $\Delta = 8.57$ p.p.m. en ambos metoxilos y en el caso del éster metílico del ácido verátrico (3,4-dimetoxibenzoico), cuando se tiene un grupo funcional atrayente de electrones en posición meta para los metoxilos, el Δ es menor y es de 5.57. Esto mismo puede aplicarse a



d_o 3.88
 Δ (8.57)



d_o 3.88
 Δ (5.57)

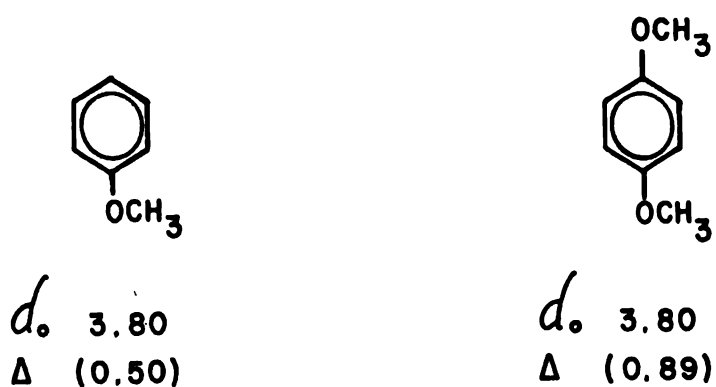


d_o 3.84
 Δ (4.47)

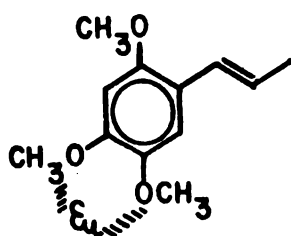
d_o 3.82
 Δ (3.93)

la asarona si se considera que en ésta además del grupo propenilo, un atractor más débil que el carboxilato, el metoxilo en la

posición 2 va a tener un efecto inductivo sobre la densidad electrónica del anillo ocasionando así un incremento en la habilidad de asociación de uno de los metoxilos, es decir el de la posición para con respecto a este último. Este hecho lo podemos observar al comparar anisol con p-metoxianisol; en el que vemos un aumento de 0.39 en el DIL de este último.



De estos resultados puede proponerse que los metoxilos en 4 y 5 forman un complejo en esta posición y que éste es bidentado; esto se ha propuesto en el caso de 3,4,5-trimetoxibencenos y en el veratrol mismo.⁶⁰

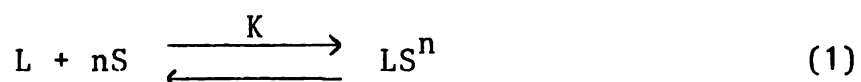


Por otra parte el metoxilo en posición 2 presenta un Δ de 1.78 p.p.m. que puede ser explicado por efectos electrónicos (como es también el caso de los protones vinílicos) o bien por la formación de un complejo monodentado (débil) como ha sido descrito ya para otros casos.^{6,0}

Los protones aromáticos se ven afectados por la coordinación del $\text{Eu}(\text{fod})_3$ en las posiciones 4 y 5, esto se refleja en los altos valores de Δ de 5.04 y 4.86 p.p.m. para los protones 3 y 6 respectivamente.

Para obtener una mayor información acerca de la relación existente entre L/S con respecto a otros núcleos en otros ligandos fue necesario calcular la constante de asociación para $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{asarona}$ y la estequiometría del complejo.

En general podemos escribir la siguiente ecuación para la reacción de formación del complejo lantánido-sustrato LS, donde K es la constante de asociación respectiva.



La estimación de K puede hacerse en base al método descrito por Armitage,^{6,1} para el caso en que $\text{S} \gg \text{L}$, donde se usa la ecuación (2).

$$\delta = K \Delta_B(\text{S}) \left[\frac{(\text{L})}{(\text{S})} \right] \quad (2)$$

por lo tanto,

$$K = \frac{\delta}{\Delta_B(S) [(L)/(S)]} \quad (3)$$

Considerando que en este caso se mantuvo la concentración de sustrato constante:

$$K = \frac{\delta}{\Delta_B(L)} \quad (4)$$

Donde δ es igual al desplazamiento observado a una cierta concentración de lantánido menos el desplazamiento del sustrato (δ_0) y Δ_B es el desplazamiento químico inducido para el complejo lantánido sustrato. Este valor debe ser igual al obtenido por la extrapolación de la gráfica δ vs L/S cuando $L/S = 1$, pero en general se obtiene con un $\pm 10\%$ de error. A su vez, este valor también puede ser obtenido mediante el cálculo de la pendiente de la curva antes mencionada en la zona en la cual se cumple que $S \gg L$ para los diferentes grupos, y en el caso presente este valor fue ajustado con el procedimiento de mínimos cuadrados,⁶² y se calculó el coeficiente de correlación respectivo, r , en cada caso.

De la ecuación (1) se puede derivar⁶³ la siguiente igualdad (5) que permite calcular fácilmente n , la estequiometría del complejo formado.

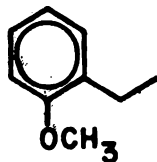
$$\log(S) = \frac{1}{n} \left[\log \frac{(LS)}{(L)} - \log K \right] \quad (5)$$

Donde LS puede derivarse de la relación⁶¹

$$\delta = \frac{(LS)}{(S)} \Delta_B \quad (6)$$

La constante de asociación para la asarona (tabla 14) fue igual a $\bar{K} = 1.5469$, lo que indica una asociación más débil para la funcionalidad orto-dimetoxiarilo con respecto a otros grupos funcionales como son aminas y alcoholes.⁶¹ El valor obtenido de n, que fue de 1, nos dice que se tiene una relación equimolar de sustrato con respecto al RD.

Similarmente, en la tabla 15 se tienen los desplazamientos químicos del producto 15 y los observados por la adición de $\text{Eu}(\text{fod})_3$. En este caso se puede notar que el metoxilo en la posición 2' presenta un Δ de 1.04 mientras que el del metoxilo en 2 es de 1.83 p.p.m. Esta asignación pudo hacerse tomando como modelos el orto-etilmetoxibenceno, el orotometoxibenzoato⁶⁰ y la asarona, respectivamente.



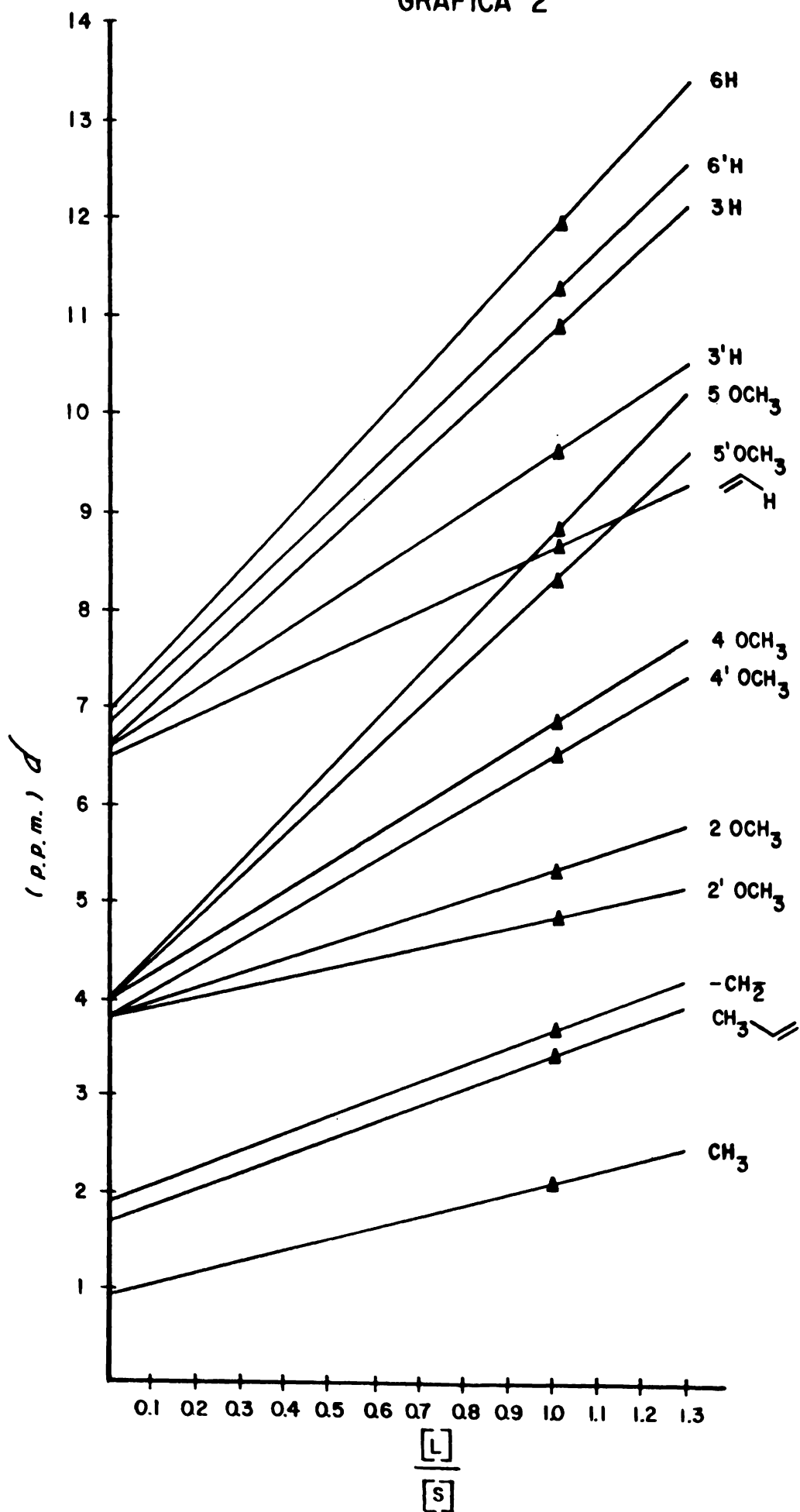
d_o 3.80

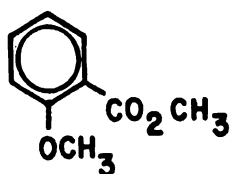
Δ (0.28)

TABLA 15

Eu(fod)_3 moles/lit	L / S	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	$\text{CH}_3\text{-C=C}$	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	2'-OCH ₃	2-OCH ₃	4'-OCH ₃	4-OCH ₃	5'-OCH ₃	5-OCH ₃	$\text{C}=\overset{\text{H}}{\text{C}}$	Ar-H3'	Ar-H3	Ar-H6'	Ar-H6
δ_0		0.93	1.67	1.85	3.83	3.83	3.83	3.90	3.90	3.90	6.50	6.61	6.61	6.84	6.94
0.0305	0.0457	1.00	1.77	1.97	3.85	3.93	3.97	4.02	4.11	4.20	6.63	6.73	6.87	7.00	7.20
0.0620	0.0903	1.06	1.87	2.03	3.90	4.02	4.10	4.18	4.32	4.32	6.73	6.92	7.13	7.17	7.48
0.1346	0.1998	1.20	2.08	2.25	4.03	4.20	4.42	4.51	4.90	4.90	7.00	7.32	7.63	7.80	8.20
0.2692	0.4000	1.38	2.33	2.48	4.23	4.47	4.83	4.93	5.47	5.53	7.33	7.82	8.15	8.49	8.97
$\Delta\delta$		0.45	0.66	0.63	0.40	0.64	1.00	1.03	1.57	1.63	0.83	1.13	1.54	1.65	2.03
ϵ 1 μm		2.27	3.72	3.80	4.87	5.66	6.78	6.99	8.93	8.78	8.98	10.23	11.69	11.72	13.29
Δ_B		1.3393	2.0454	1.9521	1.0399	1.8316	2.9461	3.0882	5.0293	4.8716	2.4764	3.6242	5.0756	4.8784	6.3468
LS	$\overline{\text{LS}}=0.1368$	0.1380	0.1373	0.1403	0.1317	0.1383	0.1371	0.1353	0.1362	0.1406	0.1383	0.1341	0.1376	0.1347	0.1359
K	$\overline{\text{K}}=1.4845$	1.4983	1.4892	1.5223	1.4295	1.5010	1.4880	1.4677	1.4775	1.5250	1.5001	1.4555	1.4931	1.4620	1.4750
n		1.0012	1.0002	1.0016	1.0012	1.0004	1.0008	1.0007	1.0008	1.0000	1.0005	1.0006	1.0019	1.0005	1.0008
r		0.9992	0.9992	0.9966	0.9894	0.9974	0.9999	0.9992	0.9994	0.9949	0.9994	0.9981	0.9979	0.9929	0.9996

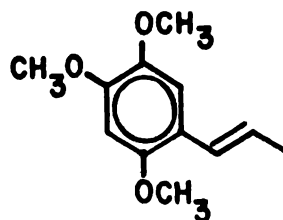
GRAFICA 2





$$d_o \quad 3.92$$

$$\Delta \quad (1.58)$$

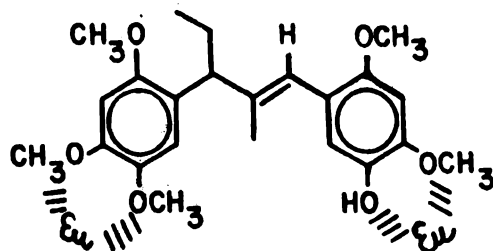


$$d_o \quad 3.74$$

$$\Delta \quad (1.79)$$

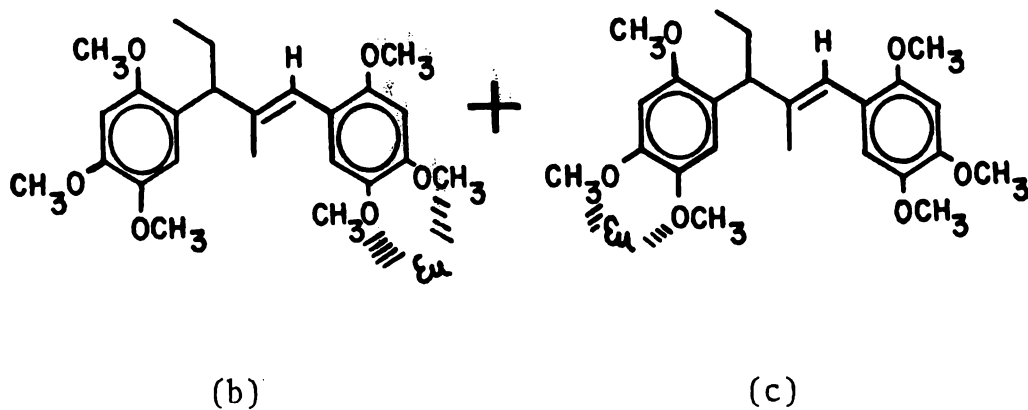
El o-etilmetoxibenceno (o-etilanisol) da un Δ mucho más bajo (0.28) que en los otros dos casos. Por otra parte los metoxilos 4 y 4' muestran Δ de 2.95 y 3.09 siendo en el caso de 5 y 5' valores de Δ de mayor magnitud, 5.02 y 4.87 p.p.m., por las mismas consideraciones de efecto electrónico hechas para el caso de la asarona.

Es importante mencionar que en este caso el valor obtenido para la \bar{K} de asociación de 1.4845 (tabla 15) es muy cercano al de la asarona (1.5469) y la estequiometría del complejo $n=1$ es igual en ambos casos. Esto nos dice que aunque en esta molécula tenemos dos sitios propicios para asociación, uno en cada anillo aromático (a), lo que se está observando es un promedio de las dos posibles formas de monoasociación b y c.



(a)

Los protones aromáticos 3' y 3 tienen un Δ de 3.62 y 5.08 respectivamente y para 6' y 6 los valores son de 4.88 y 6.35 p.p.m. Los valores más bajos se han asignado a los protones del anillo prima basándose en datos de la literatura y considerando que los efectos electrónicos sobre el anillo aromático son ligeramente diferentes en el caso de un grupo alquilo y un grupo propenilo.



Cabe mencionar que los desplazamientos inducidos observados para las demás señales no son debidos a efectos de asociación directa sino a la redistribución electrónica ocasionada en la molécula por la formación del complejo descrito.

En espectroscopía de masas, cómo es característico del estilbena⁶⁴ y sus derivados,⁶⁵⁻⁶⁶ nuestros productos presentan muy pocos fragmentos y por lo tanto hay poca información acerca de dichas fragmentaciones y sus procesos.

Recientemente⁶⁷ se ha estudiado la fragmentación de derivados 2,2' del estilbena lográndose establecer así algunas consideraciones generales que se vieron confirmadas en los espectros de masas de los compuestos 12, 13 y 14. Por ejemplo, el ión molecular constituye uno de los fragmentos más intensos de estos compuestos y en algunos de ellos es el pico base. De las fragmentaciones observadas tanto para los compuestos reportados en la literatura como para los presentes es evidente el hecho de que el ión molecular tiene diferentes estructuras debido a que sufre una serie de rearrreglos, los cuales son necesarios para explicar el origen de algunos fragmentos, como sería el fragmento M-15 proveniente del ión molecular del estilbena mismo.

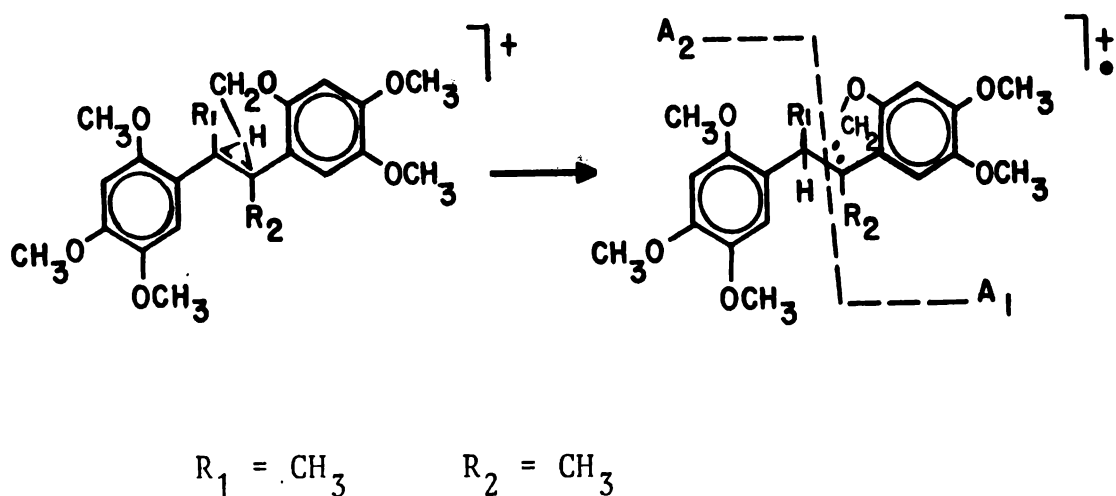
En la tabla 16 se enlistan los fragmentos del espectro de alta resolución más importantes del producto 12. En general las fragmentaciones observadas están de acuerdo con lo esperado para un compuesto con tantos metoxilos como sustituyentes y cuyo pico base los constituye el ión molecular. Así, se tienen pérdidas de 15 (M-CH₃), 31 (M-CH₃) y 32 um (M-CH₃OH) características de derivados metoxilados aromáticos.⁶⁴

TABLA 16

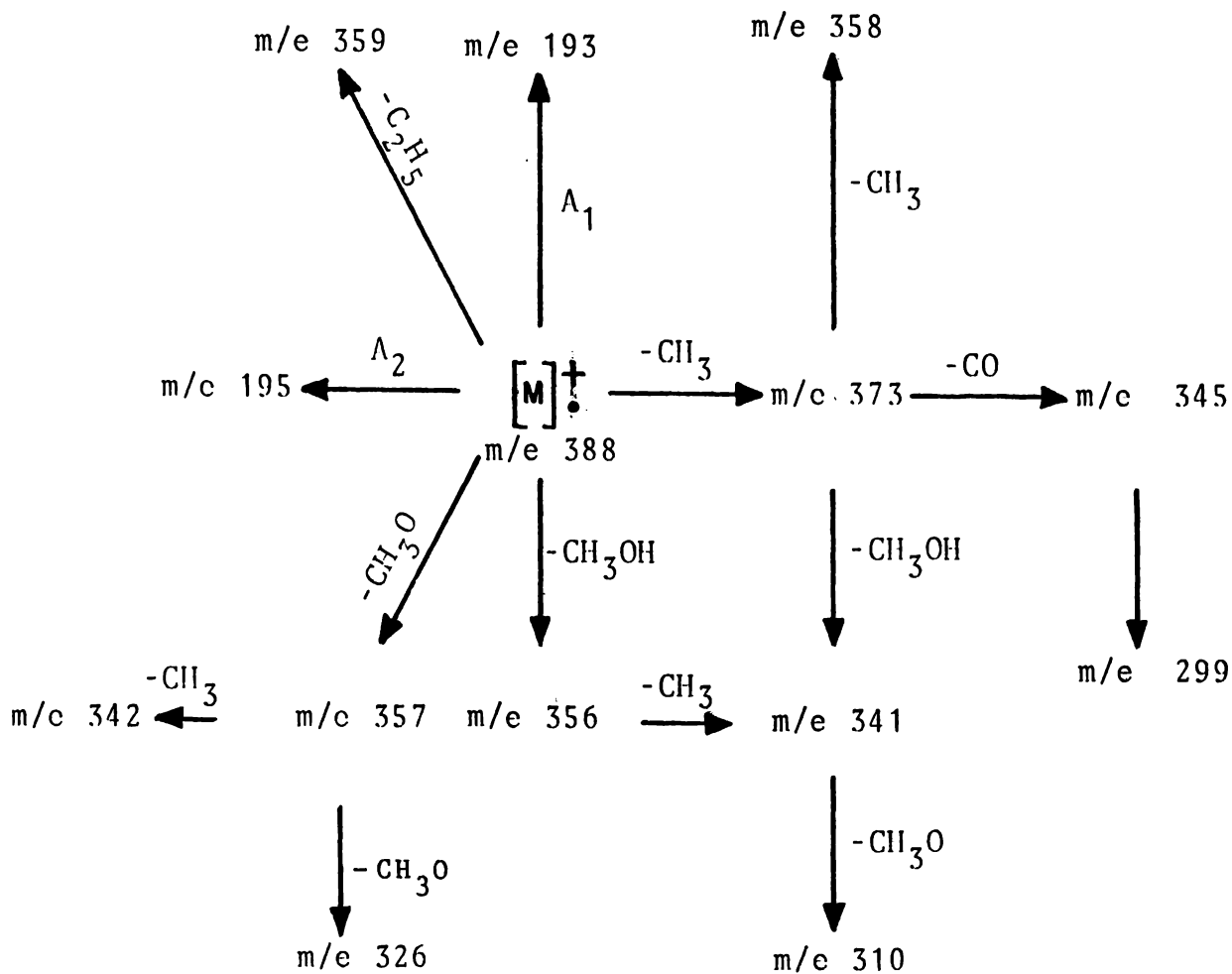
Espectro de masas de alta resolución del 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2 (trans)-buteno (12)

COMPOSICION ELEMENTAL	MASA OBSERVADA	MASA CALCULADA	ABUNDANCIA RELATIVA (%)
$C_{22}H_{28}O_6$	388.1878	388.1886	100.00
$C_{21}H_{25}O_6$	373.1670	373.1651	2.55
$C_{20}H_{23}O_6$	359.1453	359.1495	0.5
$C_{20}H_{22}O_6$	358.1456	358.1416	2.51
$C_{21}H_{25}O_5$	357.1663	357.1702	1.40
$C_{21}H_{24}O_5$	356.1591	356.1624	0.65
$C_{20}H_{25}O_5$	345.1692	345.1702	0.60
$C_{20}H_{22}O_5$	342.1463	342.1467	4.01
$C_{20}H_{21}O_5$	341.1379	341.1389	0.7
$C_{20}H_{22}O_4$	326.1490	326.1518	3.3
$C_{19}H_{18}O_4$	310.1200	310.1205	1.0
$C_{18}H_{19}O_4$	299.1273	299.1283	1.0
$C_{11}H_{15}O_3$	195.1023	195.1021	3.2
$C_{11}H_{13}O_3$	193.0871	193.0865	2.5

En este compuesto no se observó la pérdida de M-16 a partir del ión molecular y asignada al oxígeno, descrita para metoxiestilbenos,⁶⁷ como una de las más relevantes. Quizá los fragmentos más interesantes de este producto lo constituyen los de m/e 195 y 193, que han sido asignados a la ruptura de la unión C-C olefínica del estilbeno como lo muestra la siguiente figura:



Las fragmentaciones más importantes para este compuesto son mostradas en el esquema siguiente:



En las tablas 17 y 18 se enlistan los principales fragmentos de los compuestos 13 y 14, respectivamente. Estos compuestos tienen una fragmentación muy similar al anterior (producto 12). En la fragmentación del compuesto 13 se tienen dos posibilidades de ruptura C-C del sistema olefínico del estilbeno y que dan origen a los fragmentos m/e 207, 195, 209 y 193 y cuya explicación es ilustrada en la siguiente figura:

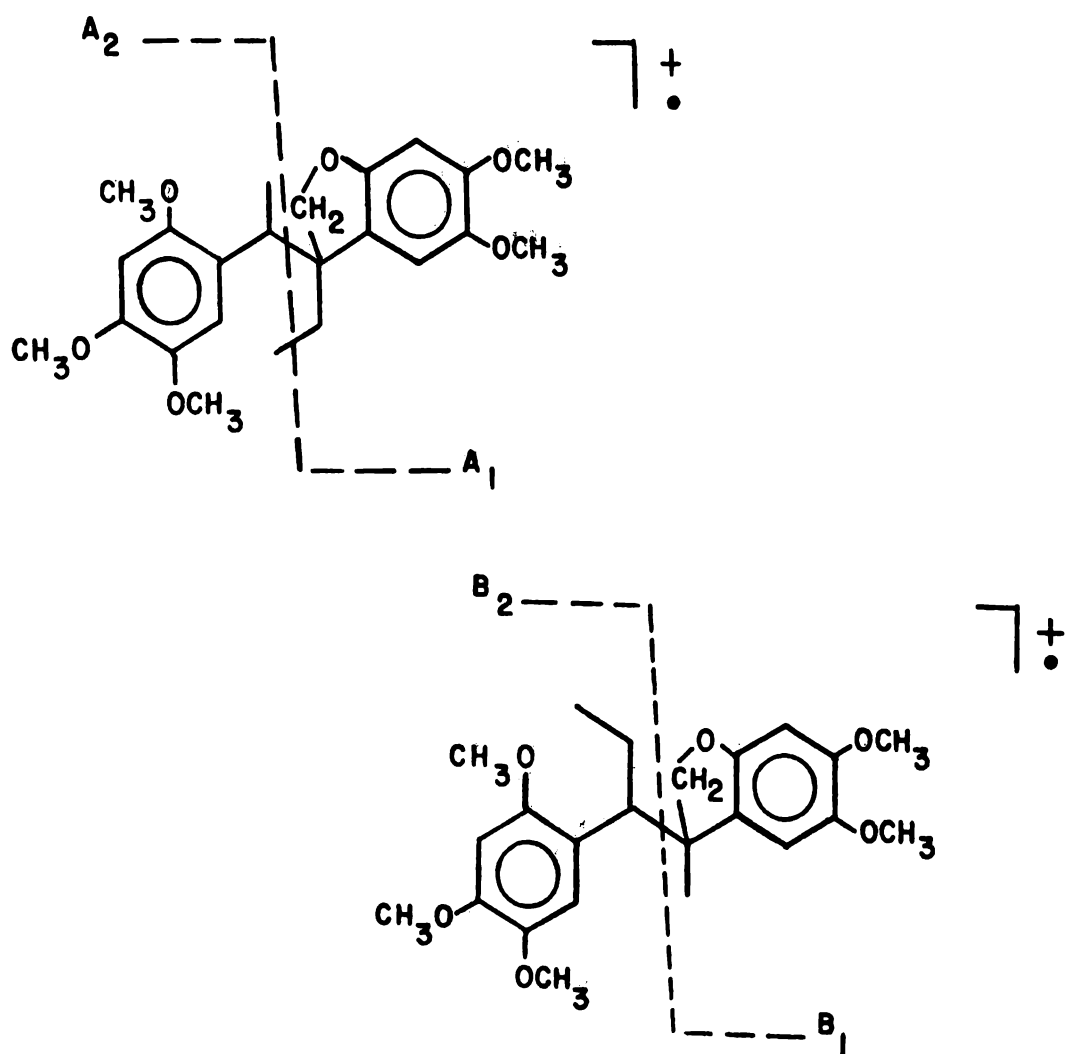


TABLA 17

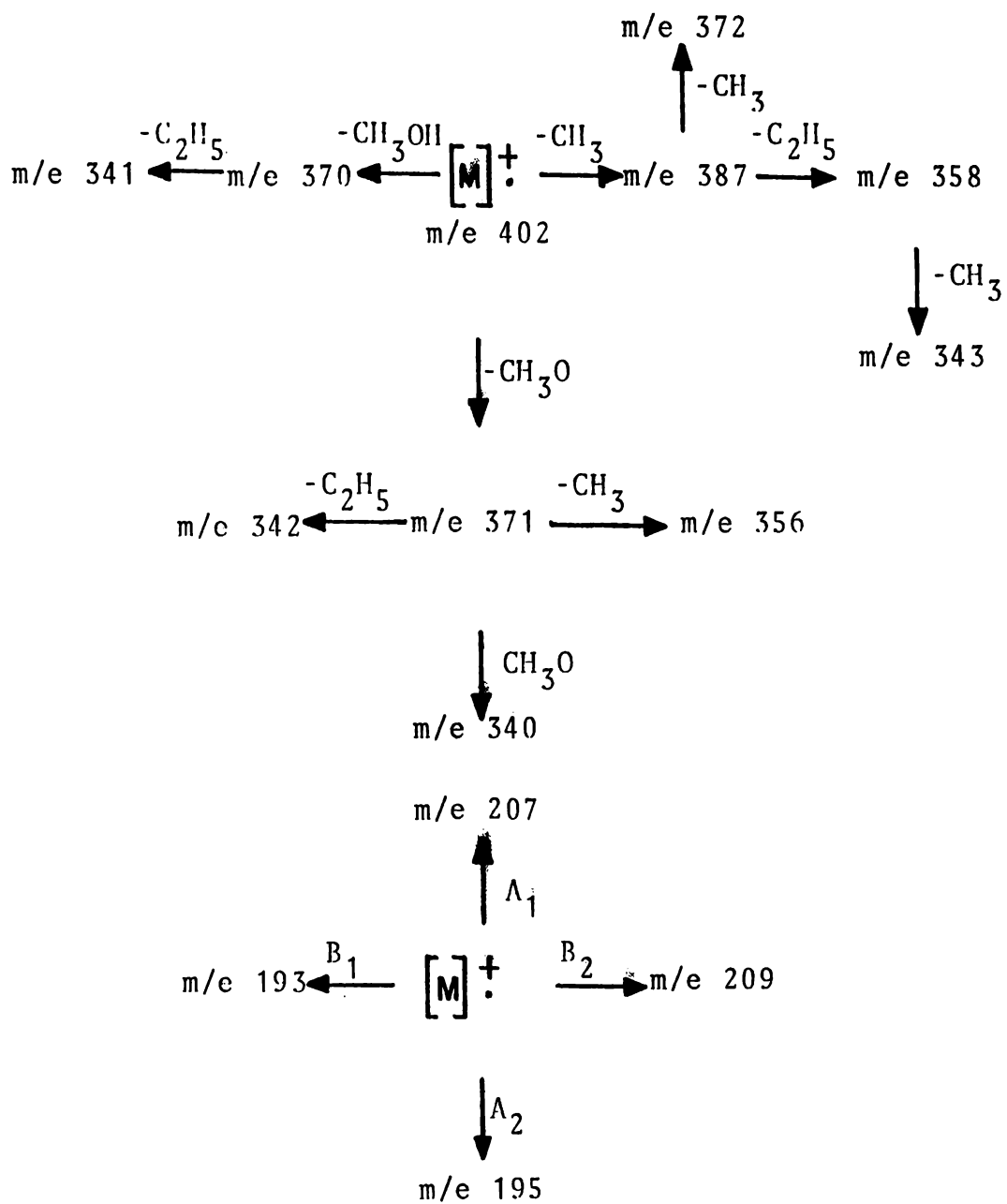
Espectro de masas de alta resolución del 2,3-bis(2,4,5-trime-
toxifenil)-2(trans)-penteno (13)

COMPOSICION ELEMENTAL	MASA OBSERVADA	MASA CALCULADA	ABUNDANCIA RELATIVA (%)
$C_{23}H_{30}O_6$	402.2033	402.2042	100.00
$C_{22}H_{27}O_6$	387.1721	387.1807	1.91
$C_{21}H_{24}O_6$	372.1568	372.1573	1.47
$C_{22}H_{27}O_5$	371.1853	371.1858	1.47
$C_{22}H_{26}O_5$	370.1801	370.1780	0.73
$C_{20}H_{22}O_6$	358.1382	358.1416	1.76
$C_{21}H_{24}O_5$	356.1600	356.1624	3.67
$C_{19}H_{19}O_6$	343.1179	343.1182	1.47
$C_{20}H_{22}O_5$	342.1460	342.1467	4.55
$C_{20}H_{21}O_5$	341.1376	341.1389	3.38
$C_{21}H_{24}O_4$	340.1700	340.1674	2.94
$C_{12}H_{15}O_3$	207.1021	207.1021	30.85
$C_{11}H_{15}O_3$	195.1023	195.1021	22.33
$C_{12}H_{17}O_3$	209.1163	209.1178	4.41
$C_{11}H_{13}O_3$	193.0855	193.0865	5.88

TABLA 18

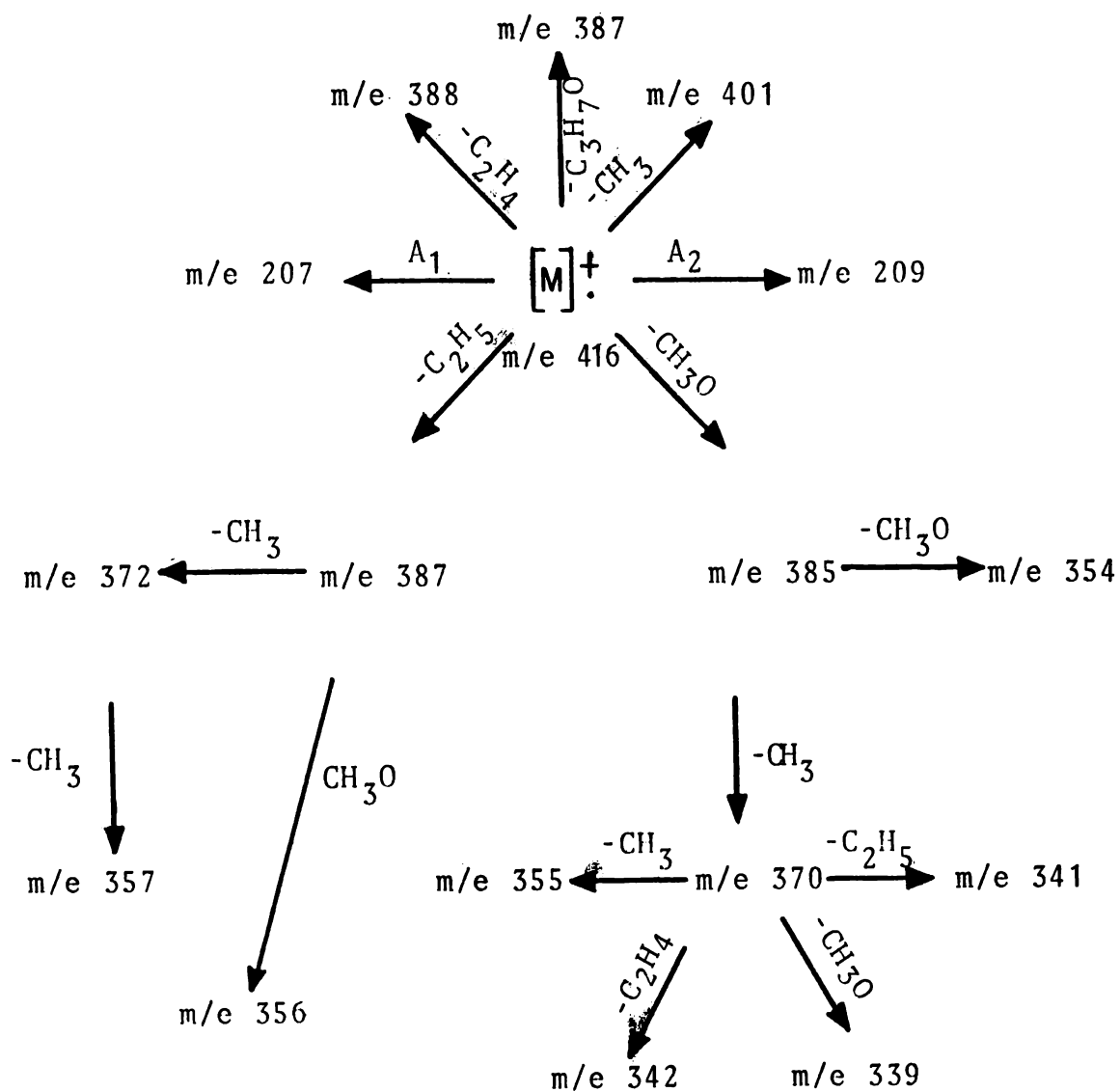
Espectro de masas de alta resolución del 3,4-bis(2,4,5-trime-
toxifenil)-3(trans)-hexeno (14)

COMPOSICION ELEMENTAL	MASA OBSERVADA	MASA CALCULADA	ABUNDANCIA RELATIVA (%)
$C_{24}H_{32}O_6$	416.2201	416.2199	100.00
$C_{23}H_{29}O_6$	401.1994	401.1964	1.05
$C_{22}H_{28}O_6$	388.1845	388.1886	2.73
$C_{22}H_{27}O_6$	387.1814	387.1807	12.08
$C_{23}H_{29}O_5$	385.2031	385.2015	1.79
$C_{22}H_{25}O_6$	385.1650	385.1651	1.58
$C_{21}H_{24}O_6$	372.1547	372.1573	1.79
$C_{22}H_{26}O_5$	370.1771	370.1780	1.79
$C_{21}H_{25}O_5$	357.1690	357.1702	2.84
$C_{20}H_{21}O_6$	357.1363	357.1338	2.42
$C_{21}H_{24}O_5$	356.1624	356.1624	15.02
$C_{21}H_{23}O_5$	355.1509	355.1545	2.52
$C_{22}H_{26}O_4$	354.1790	354.1831	1.05
$C_{20}H_{22}O_5$	342.1417	342.1467	1.05
$C_{20}H_{21}O_5$	341.1394	341.1389	4.20
$C_{21}H_{23}O_4$	339.1577	339.1596	1.37
$C_{12}H_{17}O_3$	209.1175	209.1178	31.51
$C_{12}H_{15}O_3$	207.1019	207.1021	26.26



Esquema de fragmentación del 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2 (trans)-penteno (13)

Esquema de fragmentación del 3,4-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-
3(trans)-hexeno (14)



El producto 15 presenta un espectro muy pobre en fragmentos (tabla 19) lo cual establece una estabilidad relativa muy alta del ión molecular con respecto a los fragmentos.

En el siguiente esquema se muestran los principales fragmentos de este compuesto.

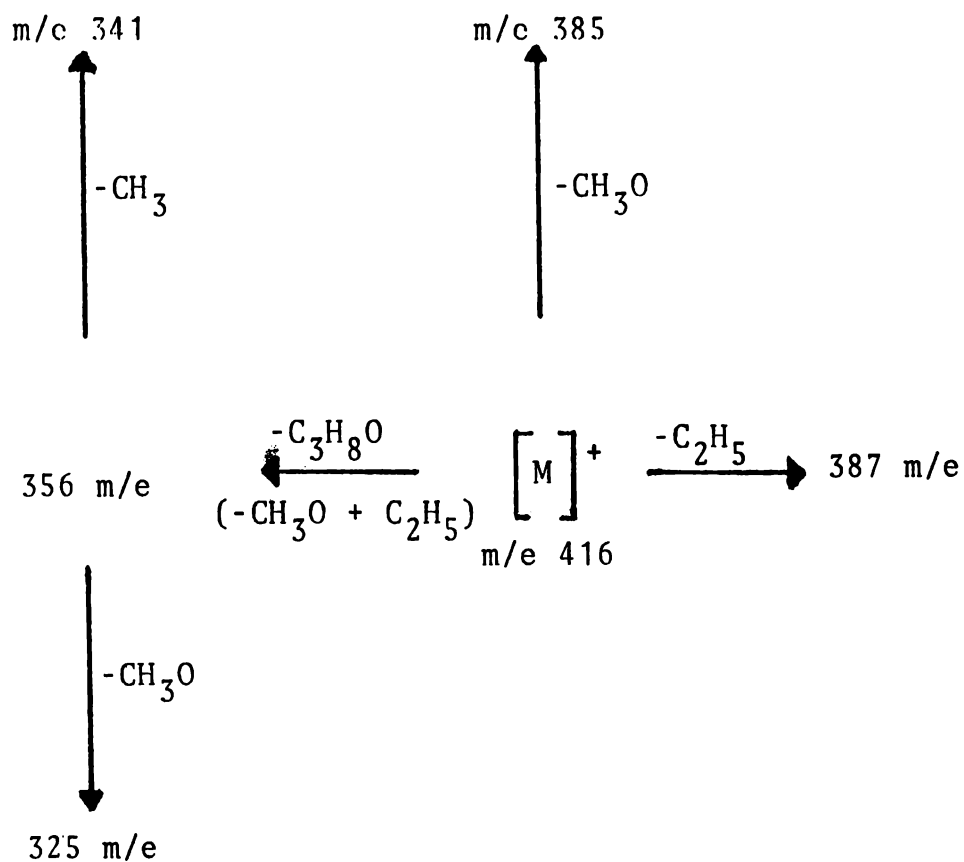


TABLA 19

Espectro de masas de alta resolución del 2-metil-1,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-penteno (15)

COMPOSICION ELEMENTAL	MASA OBSERVADA	MASA CALCULADA	ABUNDANCIA RELATIVA (%)
$C_{24}H_{32}O_6$	416.2197	416.2199	34.07
$C_{22}H_{27}O_6$	387.1805	387.1807	0.84
$C_{23}H_{29}O_5$	385.2018	385.2015	1.37
$C_{21}H_{24}O_5$	356.1608	356.1624	1.52
$C_{20}H_{21}O_5$	341.1407	341.1389	1.39
$C_{20}H_{21}O_4$	325.1417	325.1440	0.54

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de ultravioleta (u.v.) se determinaron en etanol de 96% en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 337 y 521 de -- doble haz. Los espectros de resonancia magnética protónica (r.m.p.) fueron determinados en aparatos Varian - - A-60A, EM-360, EM-390 y HA-100, usando como referencia interna el tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos están dados en p.p.m.

Los espectros de masas se determinaron en un aparato Dupont 21-490 B y Atlas CH-4B de baja resolución y en un espectrómetro AEI-MS-902 de alta resolución utilizando el sistema de inserción directa. La temperatura de entrada fue de 170° y la temperatura de la fuente de 170-180° con una energía de haz electrónico de 70 ev.

2,4,5,2',4',5'-hexametoxihidrobencofna. (2).

En un vaso de precipitados de 3 litros de capacidad se disolvieron 6 g (0.0306 moles) de 2,4,5-trimetoxibenzaldehido (1) en 120 ml de alcohol etílico al 95% mediante ligero calentamiento y a continuación se le agregaron 60 ml de una solución de hidróxido de sodio al 12%. Dentro del vaso se colocaron, en forma concéntrica, los electrodos de plomo, con el ánodo en el exterior y, dentro de un vaso poroso que contenía una solución de hidróxido de sodio al 4%, el cátodo. Después de pasar durante 5 horas por el sistema una corriente de 1.8 amperes se observó, mediante cromatografía en capa delgada, que toda la materia inicial se había consumido.

Por lo tanto, se procedió a concentrar la mezcla de disolventes a presión reducida sin calentamiento exterior hasta obtener un precipitado incoloro. Este sólido se filtró y lavó con agua fría hasta neutralidad y una vez seco, se pesó, obteniéndose 1.750 g de un producto cristalino A, p.f. 156-160°C.

A continuación, el filtrado se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua a neutralidad, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y fueron evaporados a sequedad para dar 3.027 g de un aceite ligeramente colorido, que por cristalización fraccionada de tolueno-éter isopropílico

produjeron 1.220 g de un sólido incoloro B, con p.f. 68-70°C.

El rendimiento total de glicoles, A y B, fue de 2.970 g (0.0075 moles; 50%. crudo).

Producto A:

p.f. 156-160°C (CHCl_3 - nC_6H_{14}).

i.r. (KBr) ν max 3490 (-OH), 2925 y 2825 (Ar-OCH₃) y 1620 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 3.03 (2H, d, J = 4 Hz, intercambiable con D_2O ; 2-OH), 3.68 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.70 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.82 (6H, s; Ar-OCH₃), 5.18 (2H, d, J = 4 Hz; Ar-CH-CH-Ar), 6.45 (2H, s; Ar-H en 3 y 3'), y 6.73 p.p.m. (2H, s; Ar-H en 6 y 6').

El producto B fué oxidado directamente al hexametoxiben-
cilo (4.).

Diacetato de la 2,4,5,2', 4', 5'-hexametoxihidrobenzoína (3).

A una solución de 0.100 g (0.00025 moles) de la hidrobenzoína (2) en 10 ml de piridina seca se agregaron 10 ml de anhídrido acético destilado y la mezcla resultante,

protegida de la humedad atmosférica mediante un tubo de secado de cloruro de calcio anhidro, se agitó a temperatura ambiente por 12 horas.

La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se observó la precipitación de un sólido cristalino incoloro. Este material se filtró y lavó con agua a neutralidad. Una vez seco, pesó 0.089 g (0.0002 moles; 75%) y al ser recristalizado de cloruro de metileno-metanol mostró un p.f. 156-158°C.

i.r. (KBr) ν max 2925 y 2825 (Ar-OCH₃) y 1745 cm⁻¹(-OCOCH₃).
r.m.p. (CDCl₃) δ 3.48 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.58 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.71 (6H, s; Ar-OCH₃), 6.33 (2H, s; Ar-H en 3 y 3') y 6.40 p.p.m. (2H, s; Ar-H en 6 y 6').

2,4,5,2',4',5'-hexametoxibencilo (4).

Procedimiento A:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de refrigerante y canasta para calentamiento se colocaron 0.200 g (0.0005 moles) del glicol (2), 0.250 g de hidróxido de cobre (II) y 10 ml de ácido acético glacial. La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación magnética durante 7 horas y se dejó enfriar. La dilución con agua ocasionó la precipitación de un sólido ligeramente

amarillo que una vez seco pesó 0.100 g (0.00025 moles; 50%). La recristalización de cloruro de metileno-éter isopropílico produjo cristales amarillo paja con p.f. 235°C.

i.r. (KBr) ν max 2950 y 2850 (Ar-OCH₃), 1650 (Ar-CO-CO-Ar) y 1600 cm⁻¹ (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 3.58 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.92 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.96 (6H, s; Ar-OCH₃), 6.52 (2H, s; Ar-H en 3 y 3') y 7.56 p.p.m. (2H, s; Ar-H en 6 y 6').

Procedimiento B:

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética, refrigerante y canasta para calentamiento se colocaron 1.0 g (0.0025 moles) del glicol (2), 1.5 g (0.0075 moles) de acetato de cobre (II) monohidratado, 4 ml de agua y 20 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 horas observándose la precipitación de un sólido rojizo (óxido cuproso), que se filtró en caliente. La neutralización del filtrado con 40 g de hidróxido de potasio y la posterior dilución con 40 ml de agua helada produjeron 0.920 g (0.0024 moles; 93%) de un sólido cristalino con p.f. 223-226°C. Varias recristalizaciones de cloruro de metileno-éter isopropílico elevaron el punto de fusión de la muestra a 238-239°C. La identidad de ésta con el producto obtenido por el procedimiento A (vide supra) se corroboró mediante el p.f. de mezcla y las varias determinaciones espectroscópicas (i.r. y r.m.p.).

2,4,5,2',4',5'-hexametoxidesoxibenzoína (5).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 -
bocas, provisto de refrigerante, embudo de adición y -
baño de aceite para calentamiento se disolvieron 0.400 g
de dicetona (4) (0.0010 moles) en 12 ml de etanol y se
agregaron 0.800 g (0.0067 moles) de granalla de estaño.
La mezcla se calentó a reflujo y se agregó gota a gota,
en el transcurso de 2 horas, una solución saturada de
sulfato de cobre (II) pentahidratado. Posteriormente, se
filtró en caliente para eliminar las sales de estaño y el
filtrado se concentró a presión reducida. Mediante la --
adición de 10 ml de agua, precipitó un sólido en forma de
agujas incoloras que se filtró y lavó con agua hasta neu-
tralidad, obteniéndose 0.325 g (0.0009 moles; 84%) de un
producto con p.f. 129-130°C. La recristalización de clo-
ruro de metileno-metanol produjo agujas finas con p.f. --
130-132°C.

i.r. (CHCl_3) ν max 2880 y 2830 (Ar-OCH_3) y 1660 cm^{-1}

(Ar-CO).

r.m.p. (CDCl_3) δ 3.72 (3H, s; Ar-OCH_3), 3.78 (3H, s; Ar-OCH_3),
3.84 (3H, s; Ar-OCH_3), 3.85 (3H, s; Ar-OCH_3),
3.88 (3H, s; Ar-OCH_3), 3.92 (3H, s; Ar-OCH_3), 4.19 (2H,
s; CH_2CO), 6.50 (1H, s; Ar-H_3), 6.54 (1H, d; Ar-H en 3),
6.71 (1H, s; Ar-H en 6'), 7.44 p.p.m. (1H, s; Ar-H en 6).

2,4,5,2',4',5'--hexametoxi- α -metil desoxibenzoína (6).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas provisto de embudo de adición, refrigerante y termómetro se colocaron 5 g (0.0133 moles) de desoxibenzoína (5) y 100 ml de metanol. A continuación se agregaron 3 g - - (0.1304 moles) de sodio metálico y se calentó la mezcla hasta hervir a reflujo; se observó que la desoxibenzoína 5 se disolvía y la mezcla de reacción se tornaba amarillo fuerte. Se dejó enfriar hasta 30°C y se adicionó en el transcurso de 4 horas 10 ml (4.389 g, 0.0309 moles) de yoduro de metilo. Se dejó agitar por treinta minutos más y posteriormente se evaporó a presión reducida el exceso de yoduro de metilo y metanol, precipitando 1.5 g de desoxibenzoína 5.

Del filtrado, por enfriamiento, precipitó un producto blanco que se filtró, lavó a neutralidad con agua y secó produciendo 3.245 g (0.0083 moles; 63%) que por cristalización de éter isopropílico mostró un p.f. de 100-102°C.

i.r. (KBr) ν max 2860 y 2840 (Ar-OCH₃) y 1650 cm⁻¹ (Ar-CO).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.42 (3H, d, J = 7 Hz; CH₃-CH), 3.75 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.83 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.86 (6H, s; Ar-OCH₃), 4.97 (1H, q, J = 7 Hz; CH-CH₃), 6.35 (1H, s; Ar-H en 3'), 6.43 (1H, s; Ar-H en 3), 6.68 (1H, s; Ar-H en 6'), 7.28 p.p.m.

(III, s; Ar-H en 6).

2,4,5,2',4',5'-hexametoxi- α -etil desoxibenzoína (7).

En un matraz de dos bocas se disolvió 1 g (0.0027 moles) de desoxibenzoína (5) en 15 ml de etanol, se agregó una solución de etóxido de sodio (preparada con 0.500 g de sodio (0.0217 moles) y 15 ml de etanol absoluto). Se calentó a reflujo y se notó que la reacción se coloreaba de naranja; en seguida, mediante un embudo de adición se agregó gota a gota 1 ml (0.5128 g, 0.0033 moles) de yoduro de etilo y se dejó agitando por una hora, después de la que se agregó 1 ml más de yoduro de etilo y se volvió a calentar la mezcla durante una hora más. Posteriormente la reacción se enfrió en baño de hielo y se le agregó hielo, precipitando un sólido amarillo pálido que se filtró y lavó hasta neutralidad con agua. Después de secado produjo 0.975 g (0.0024 moles; 91%) de producto crudo que por sucesivas cristalizaciones de cloroformo-metanol mostró un p.f. 113-115°C.

i.r. (KBr) ν max 2855 y 2830 (Ar-OCH₃) y 1670 cm⁻¹ (Ar-CO).

r.m.p. (CDCl₃) δ 0.87 (3H, t, J = 7 Hz; CH₃-CH₂), 1.98

(2H, m; CH₂-CH₃), 3.77 (3H, s; Ar-OCH₃), 3.78 (3H, s; Ar-OCH₃), 3.79 (3H, s; Ar-OCH₃), 3.80 (3H, s; Ar-OCH₃), 3.82

(3H, s; Ar-OCH₃), 3.85 (3H, s; Ar-OCH₃), 4.9 (1H, t, J = 7 Hz; CH-CH₂), 6.42 (1H, s; Ar-H en 3'), 6.48 (1H, s; Ar-H en 3), 6.75 (1H, s; Ar-H en 6'), 7.27 p.p.m. (1H, s; Ar-H en 6).

2-hidroxi-2,3-bis (2,4,5-trimetoxifenil)-butano (8).

En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante, embudo de adición y adaptador para mantener corriente de nitrógeno, bajo condiciones anhidras, se colocó 1 g - - (0.0060 moles) de una solución etérea de yoduro de metil magnesio preparada a partir de 2 ml (0.8538 g, 0.0060 moles) de yoduro de metilo y 0.146 g (0.0059 moles) de magnesio en 10 ml de éter anhidro. A continuación se le adicionó gota a gota, una solución de 2 g (0.0051 moles) de α -metil desoxibenzoína (6) en tetrahidrofurano seco, mediante un embudo de adición, en el transcurso de 1 hora. Terminada la adición se dejó agitando la reacción dentro de un baño de hielo y se agregó lentamente una solución de cloruro de -- amonio. Se separaron las fases, y la fase orgánica se extrajo con éter tres veces. Los extractos orgánicos se juntaron y lavaron con solución saturada de cloruro de sodio a pH neutro, posteriormente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. Por cristalización de éter isopropílico fueron obtenidos - - 1.950 g (0.0048 moles; 94%) de producto 8 cuyo p.f. - - 105-107°C.

i.r. (KBr) ν max 3500 (-OH), 2970 y 2830 (Ar-OCH₃) y 1610 cm⁻¹ (Ar-CO).
r.m.p. (CDCl₃) δ 1.25 (3H, d, J = 7 Hz; CH₃CH), 1.58 (3H, s; CH₃-C-OH), 3.78 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.87 (12H, s; Ar-OCH₃), 3.83 (1H, m; CH-CH₃), 4.72 (1H, s, intercambia con D₂O; OH), 6.41 (1H, s; Ar-H en 3'), 6.43 (1H, s; Ar-H en 3), 6.73 (1H, s; Ar-H en 6') y 6.85 p.p.m. (1H, s; Ar-H en 6).

2-hidroxi-2,3 bis (2,4,5-trimetoxifenil)-penteno (9).

En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante, embudo de adición y adaptador para mantener corriente de nitrógeno, bajo condiciones anhidras, se colocaron 2 g (0.0120 moles) de una solución etérea de yoduro de metil magnesio preparada a partir de 4 ml de yoduro de metilo (1.707 g, 0.0121 moles) y 0.295 g de magnesio (0.0120 moles) en 25 ml de éter anhidro. A continuación se adicionó gota a gota una solución de etil desoxibenzoína (7) 4 g (0.0099 moles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. La adición se efectuó en 20 minutos y después se dejó la reacción agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos más. Posteriormente se enfrió la reacción mediante un baño de hielo y con un embudo de adición se le agregó lentamente una solución saturada de cloruro de amonio.

Una vez separadas las fases, la fase acuosa se extrajo repetidas veces con éter. Los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida. Por cristalización de metanol se produjeron - 4.081 g (0.0097 moles; 98%) de producto 9 que presentó un p.f. 113-115°C.

i.r. (CHCl_3) ν max 3500 (-OH), 2940 y 2830 (Ar-OCH_3) y 1630 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 0.78 (3H, t, $J = 7$ Hz; $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.68 (3H, s; $\text{CH}_3\text{-OH}$), 1.85 (2H, m; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.74 (1H, m; CH-Et), 3.88 (6H, s; Ar-OCH_3) 3.97 (12H, s; Ar-OCH_3), 4.90 (1H, s; -OH), 6.45 (2H, s; Ar-H en 3 y 3'), 6.72 (1H, s; Ar-H en 6'), 6.85 p.p.m. (1H, s; Ar-H en 6).

3-hidroxi-3,4 bis (2,4,5-trimetoxifenil)-hexano (10).

En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante, embudo de adición y adaptador de corriente de nitrógeno bajo condiciones anhidras se colocaron 0.550 g (0.003 -- moles) de yoduro de etil magnesio preparado a partir de 0.0741 g (0.0030 moles) de magnesio y 1ml (0.512 g, 0.0032 moles) de yoduro de etilo en 10 ml de éter anhidro. A continuación se le adicionó, gota a gota una solución de 1 g

(0.0025 moles) de etildesoxibenzofina 7 en tetrahidrofurano anhidro en el transcurso de 15 minutos. Terminada la adición se dejó agitando a temperatura ambiente durante dos horas. Posteriormente se enfrió la reacción mediante un baño con hielo y se le agregó lentamente una solución al 10% de ácido sulfúrico. Después de agregar éter a la mezcla fueron separadas las fases y la fase acuosa se extrajo con éter exhaustivamente. Posteriormente los extractos etéreos se lavaron con agua a neutralidad y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del disolvente se obtuvieron 0.981 g (0.0023 moles; 91%) de producto 10 crudo que mediante cristalización de éter isopropílico produjo una muestra pura con p.f. 121-122°C.

i.r. (CHCl_3) ν max 3470 (-OH), 2880 y 2840 (Ar-OCH_3) y 1620 cm^{-1} (Ar-C=C).

r.m.p. (CDCl_3) δ 0.72 (6H, t, $J = 7$ Hz; $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 2.00 (4H, m; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.78 (6H, s; Ar-OCH_3), 3.80 (6H, s; Ar-OCH_3), 3.82 (6H, s; Ar-OCH_3), 4.98 (1H, s, intercambiable con D_2O ; -OH), 6.38 (2H, s; Ar-H en 3 y 3'), y 6.68 p.p.m. (2H, s; Ar-H en 6 y 6').

2,3-bis (2,4,5-trimetoxifenil) 2 (cis)-buteno (11).

En un matraz de fondo redondo de 50 ml provisto de refrigerante y agitador se disolvieron 0.500 g del

compuesto 8 (0.0013 moles) en 10 ml de cloruro de metileno y se agregaron 0.1 ml (0.2880 g, 0.001 moles) de PBr_3 . Se agitó por 5 minutos manteniendo la temperatura a 0°C y se observó, mediante cromatografía en capa delgada, que la materia inicial se había consumido. Por lo tanto se procedió a agregar a la mezcla de reacción una solución metanólica acuosa 1:1 y posteriormente se extrajo con tres porciones de 10 ml de cloruro de metileno. Dichos extractos se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo pálido que cristalizó de éter isopropílico y produjo 0.389 g (0.001 moles; 81%) y cuyo p.f. = 120 a 122°C .

u.v. (EtOH) λ max 215 ($\log \epsilon$ 4.34) y 294 nm ($\log \epsilon$ 4.13).

i.r. (KBr) ν max 2820 (Ar-OCH_3) y 1600 cm^{-1} (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl_3) δ 2.04 (6H, s; 2CH_3), 3.58 (6H, s; Ar-OCH_3),

3.78 (6H, s; Ar-OCH_3), 3.81 (6H, s; Ar-OCH_3), 6.42 p.p.m.

(4H, s; Ar-H).

2,3-bis (2,4,5-trimètoxifenil)-2 (trans)-buteno (12).

En un matraz de fondo redondo se disolvieron - - 0.100 g (0.0002 moles) del producto 11 en 25 ml de metanol y se calentaron a reflujo por 30 minutos. Posteriormente se evaporó el disolvente a sequedad, a presión - -

reducida, y se recristalizó de cloruro de metileno-metanol obteniéndose 0.100 g (0.0002 moles; 100%) del producto - trans cuyo p.f. = 163-165°C.

ú.v. (EtOH) λ max 242 (log ϵ 3.93) y 296 nm (log ϵ 3.97).

i.r. (CHCl₃) ν max 2870 (Ar-OCH₃) y 1640 cm⁻¹ (C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 1.79 (6H, s; 2CH₃), 3.85 (6H, s; Ar-OCH₃),

3.90 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.93 (6H, s; Ar-OCH₃), 6.66 (2H,

s; Ar-H en 3 y 3') y 6.79 p.p.m. (2H, s; Ar-H en 6 y 6').

M⁺ m/c = 388

2,3 bis (2,4,5-trimetoxifenil)-2(trans)-penteno (13).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de agitación magnética se disolvió 1 g (0.0023 moles) de carbinol 9 en 50 ml de cloroformo (secado sobre P₂O₅), se enfrió el matraz mediante un baño de hielo a 0°C, se agregó 0.2 ml (0.576 g, 0.002 moles) de PBr₃ y se agitó la reacción durante 15 minutos. El consumo de la materia inicial se controló mediante cromatografía en capa delgada. Se agregaron 10 ml de una mezcla de metanol-agua 50:50 y posteriormente se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporando el disolvente a presión reducida. Por cristalización de metanol se obtuvo 0.780 g (0.0019 moles; 82%) de producto -- puro con p.f. 89-90°C.

u.v. (EtOH) λ max 247 (log ϵ 3.87) y 294 nm (log ϵ 3.99).
i.r. (CHCl₃) ν max 2940 y 2870 (Ar-OCH₃) y 1630 cm⁻¹

(C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 0.77 (3H, t, J = 7 Hz; CH₃-CH₂), 1.75

(3H, s; CH₃-C=C), 2.19 (2H, q, J = 7 Hz; CH₂-CH₃), 3.85

(6H, s; Ar-OCH₃), 3.90 (6H, s; Ar-OCH₃) 3.94 (6H, s;

Ar-OCH₃), 6.65 (2H, s; Ar-H en 3 y 3'), 6.72 (1H, s;

Ar-H en 6) y 6.78 p.p.m. (1H, s; Ar-H en 6').

M⁺ m/e = 402.

3,4-bis (2,4,5-trimetoxifenil)-3 (trans)-hexeno (14).

En una matraz de fondo redondo de 100 ml provisto de agitación magnética, se disolvieron 1.5 g (0.0035 moles) de carbinol 9 en 50 ml de CHCl₃ anhidro (secado sobre P₂O₅). Se enfrió el matraz mediante un baño de hielo a 0°C y se adicionaron 0.3 ml (0.864 g, 0.0033 moles de PBr₃). La reacción se llevó a cabo inmediatamente; se controló mediante cromatografía en capa delgada y se observó el rápido consumo de la materia inicial. Se agregaron 25 ml de una mezcla de metanol agua 50:50 y posteriormente se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo repetidas veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se juntaron, lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, secaron sobre sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporaron a presión - -



reducida. Se obtuvo un aceite amarillo pálido que -
cristalizó de cloruro de metileno-metanol produciendo
1.4118 g (0.0034 moles; 98%) cuyo p.f. = 121-121.5°C.

u.v. (EtOH) λ max 245 (log ϵ 4.04) y 294 nm (log ϵ
4.08).

i.r. (CHCl₃) ν max 2880 y 2850 (Ar-OCH₃) y 1620 cm⁻¹
(C=C, Ar).

r.m.p. (CDCl₃) δ 0.76 (6H, t, J = 7 Hz; 2 CH₃-), 2.13
(4H, q, J = 7 Hz; 2 -CH₂-), 3.82 (6H, s; Ar-OCH₃), 3.88
(6H, s; Ar-OCH₃), 3.93 (6H, s; Ar-OCH₃), 6.62 (2H, s;
Ar-H posición 3 y 3') y 6.71 p.p.m. (2H, s; Ar-H en 6
y 6').

M⁺ m/c = 416.

2-metil-1,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-penteño (15)

A una solución de 1 g (0.0048 moles) de asarona
en 30 ml de Cloroformo se adicionó lentamente durante
30 minutos una solución de 0.4 ml (1.152, 0.0044 moles)
de PBr₃ en 10 ml de cloroformo seco a temperatura am-
biente, y se dejó con agitación durante tres horas más.
Se agregó agua a la reacción y se separaron las fases.
La fase acuosa se extrajo con cloroformo dos veces
(porciones aproximadamente de 15 ml). Los extractos -
orgánicos se lavaron a continuación con solución satura-

da de cloruro de sodio y posteriormente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo un sólido con p.f. = 78-82°C, que mediante cristalización de metanol produjo 0.875 g (0.0021 moles; 87%) con un p.f. = 99-100°C.

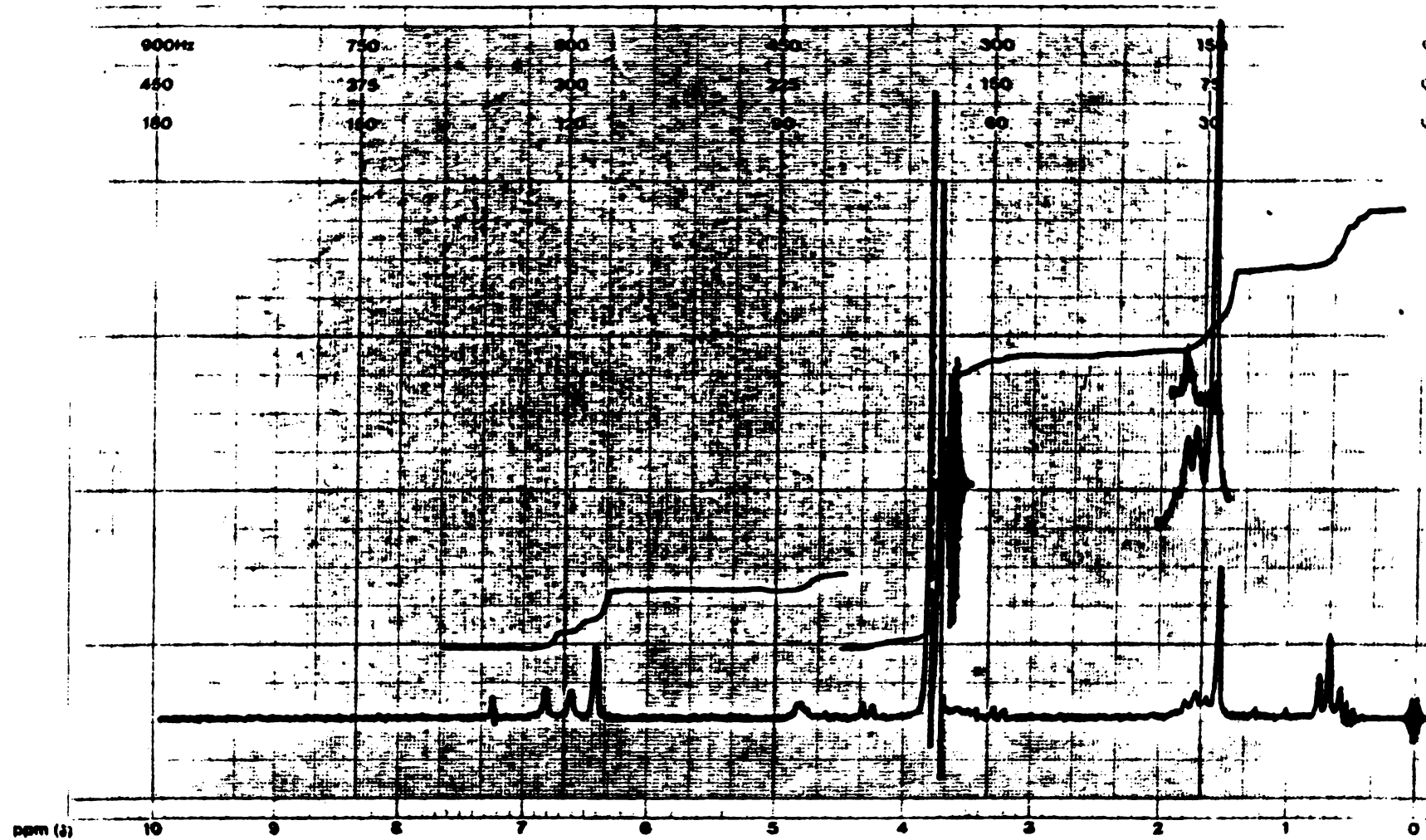
i.r. (KBr) ν max 2825 (Ar-OCH₃), 1610 (Ar-C=C) y 825 cm⁻¹ (H-C=C).

r.m.p. (CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz; CH₃-CH₂), 1.67 (3H, s; CH₃-C=C), 1.85 (2H, m; CH₂-CH₃), 3.83 (9H, s; Ar-OCH₃), 3.90 (9H, s; Ar-OCH₃), 6.50 (1H, s; H-C=C), 6.61 (2H, s; Ar-H en 3 y 3'), 6.84 (1H, s; Ar-H en 6') y 6.94 p.p.m. (1H, s; Ar-H en 6).
M⁺ m/e = 416.

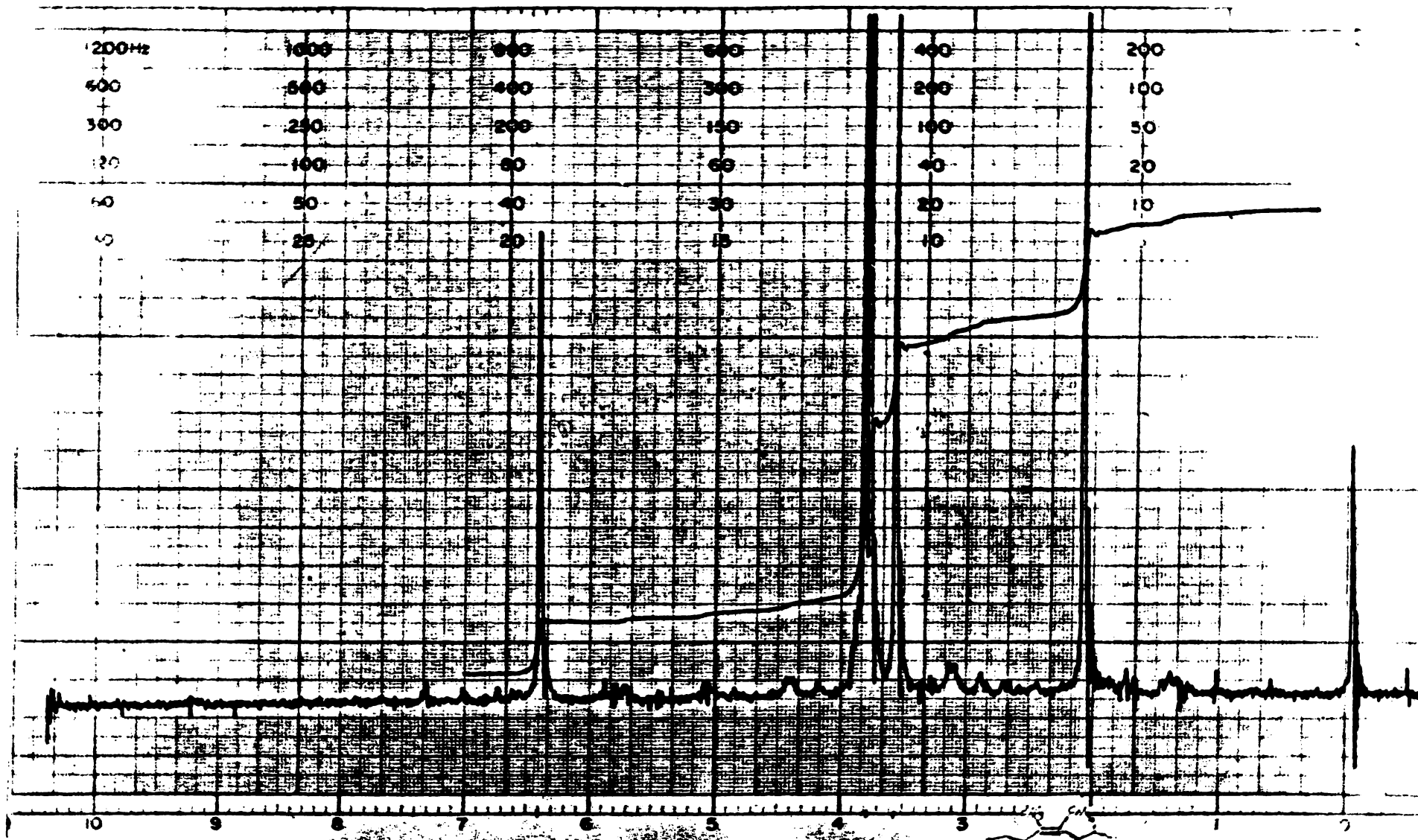
VI. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron los productos 6-15 los cuales no se encuentran descritos en la literatura química.
2. Fueron probados farmacológicamente los productos 12-15, fueron administrados a ratas y se estudió su efecto sobre la concentración de colesterol sérico. Ninguno de los compuestos tuvo efecto hipocolesterolemizante.
3. Se realizó el estudio espectroscópico de los productos finales 12-15, efectuando en el caso de la asarona y el producto 15, un estudio espectroscópico de r.m.p. con reactivos de desplazamiento. En esta forma se -- estableció la estructura del producto 15 como el 2-metil -1, 3-bis (2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-penteno.
4. Se estudió el patrón de fragmentación de los compuestos mencionados mediante la espectrometría de masas de alta resolución, observándose que los productos 12-14 presentan un patrón de fragmentación similar al establecido para estilbenos mientras que el producto 15 muestra un patrón diferente.

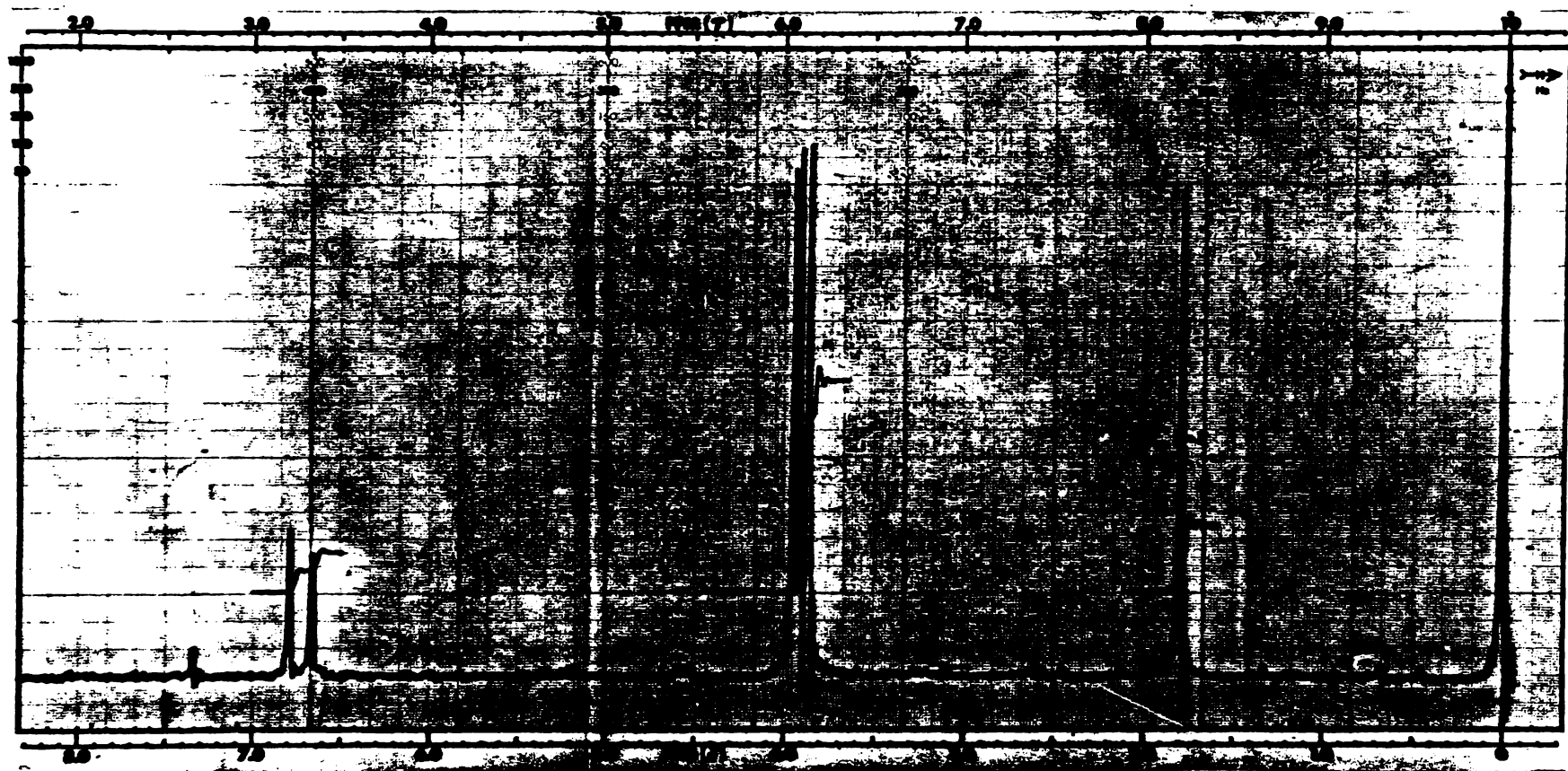
VI. APENDICE



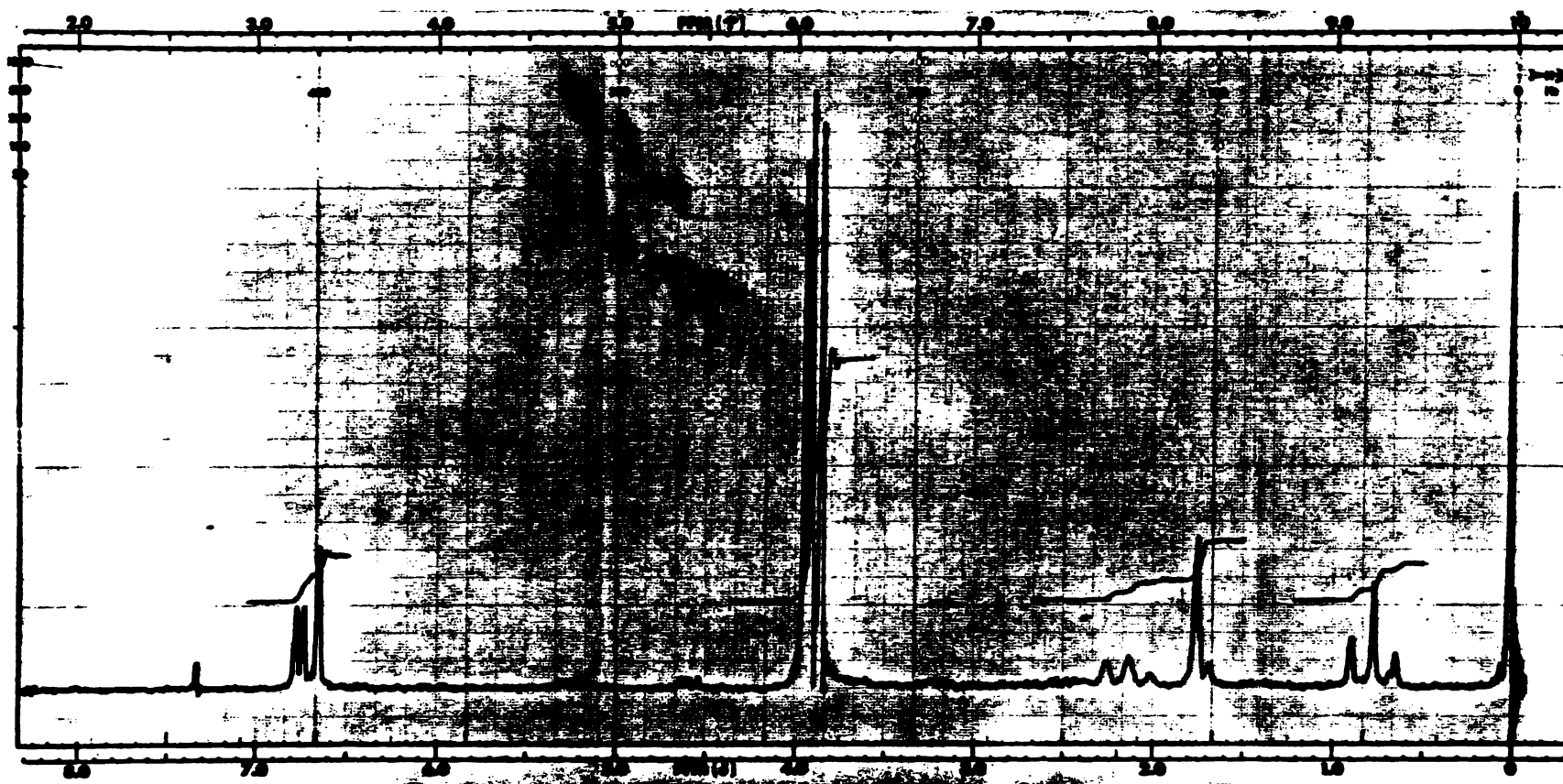
Espectro No. 1 2-hidroxi-2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)penteno (9)



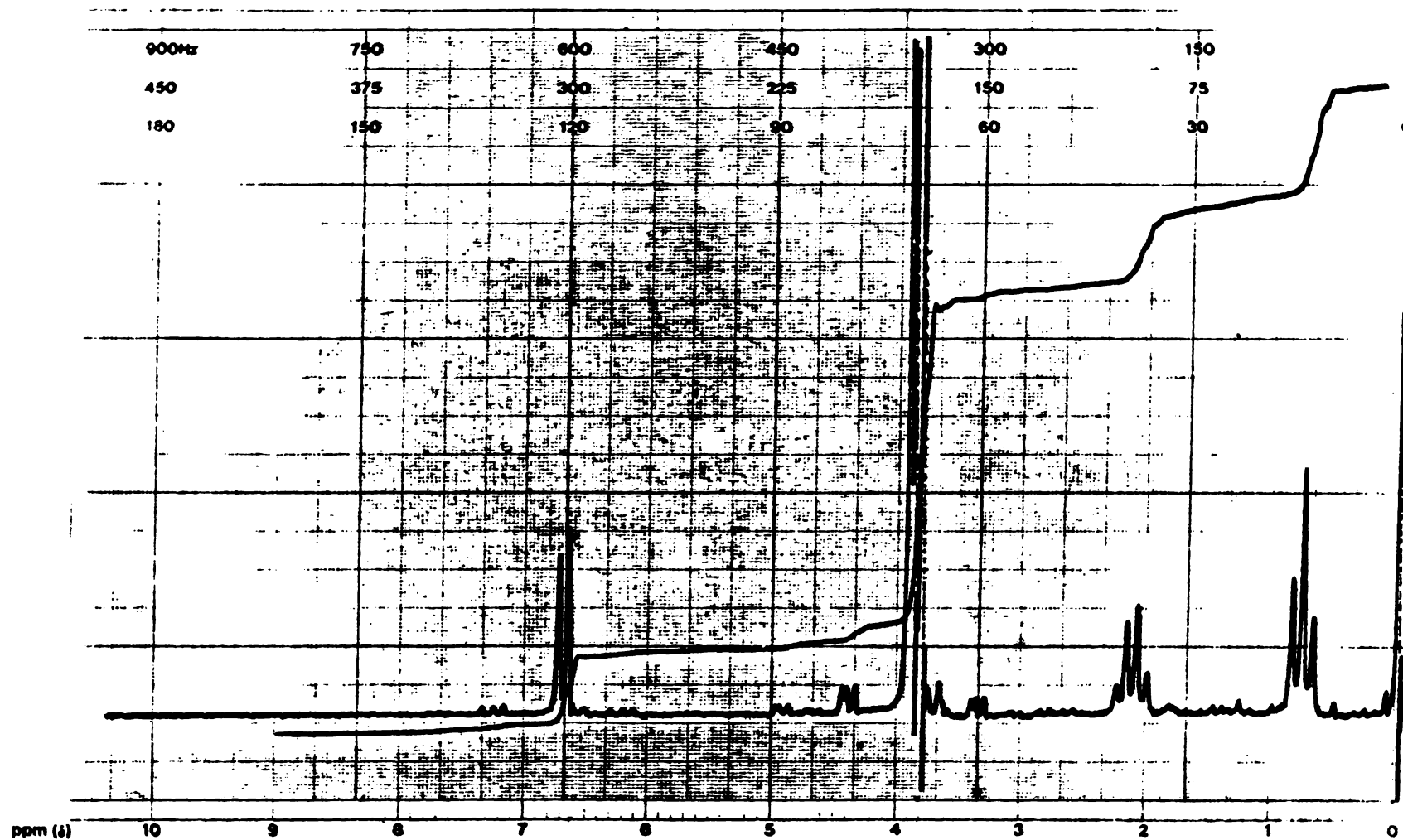
Espectro No. 2 2,3-bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-2(cis)-buteno (11)



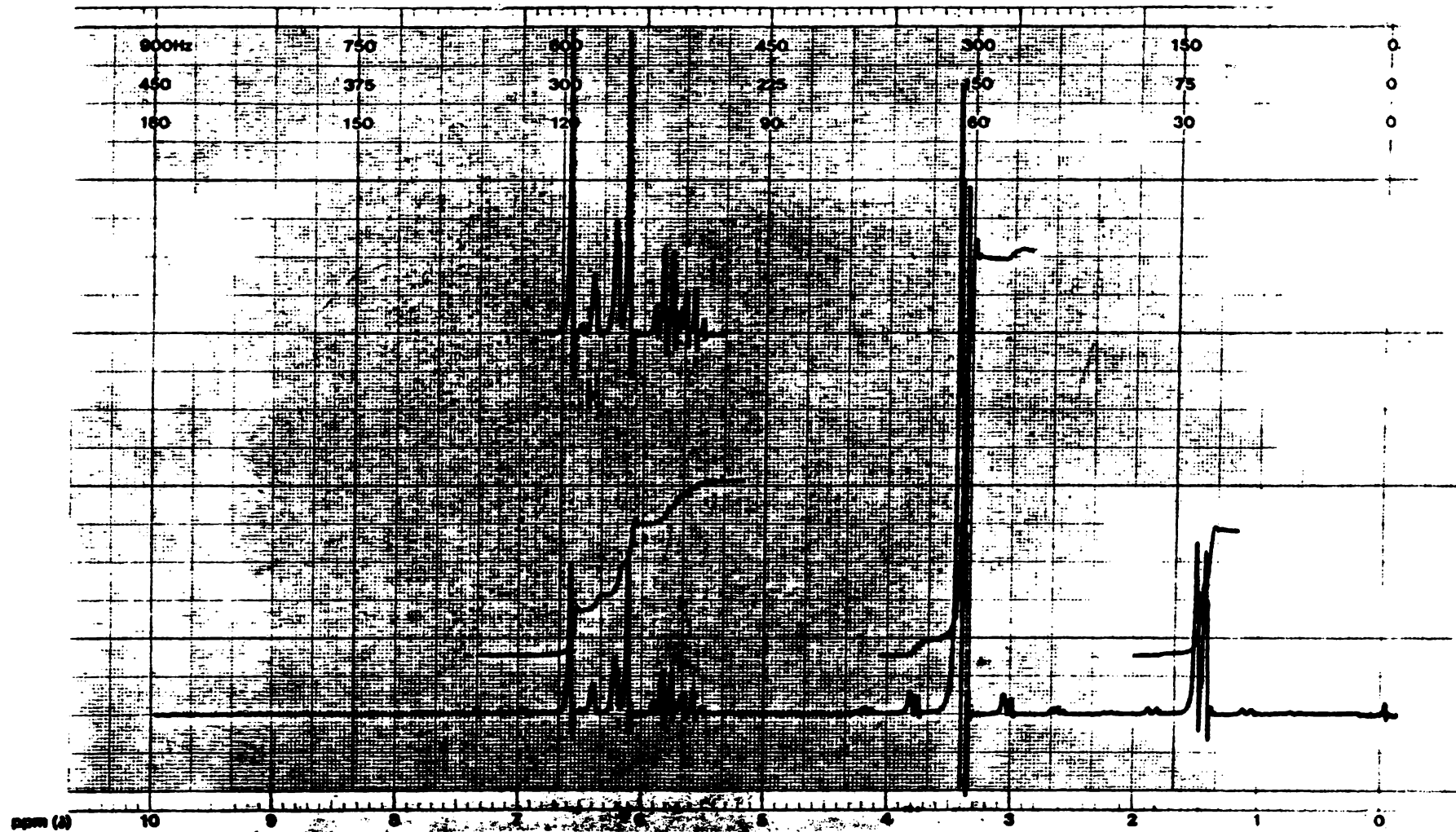
Espectro No. 3 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2(trans)-buteno (12)



Espectro No. 4 2,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2(trans)-penteno (13)



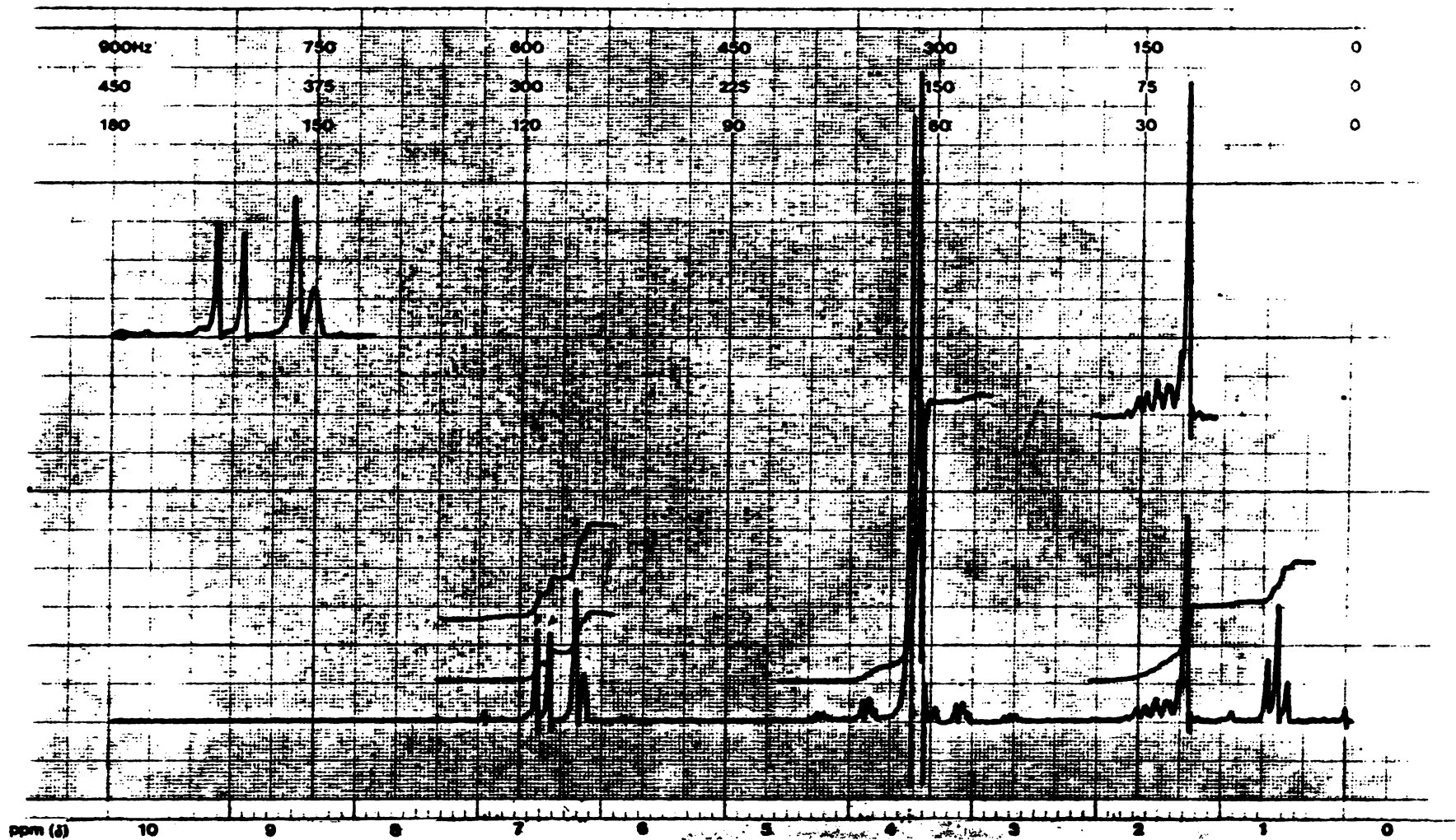
Espectro No. 5 3,4, bis(2,4,5-trimetoxifenil)-3(trans)-hexeno (14)



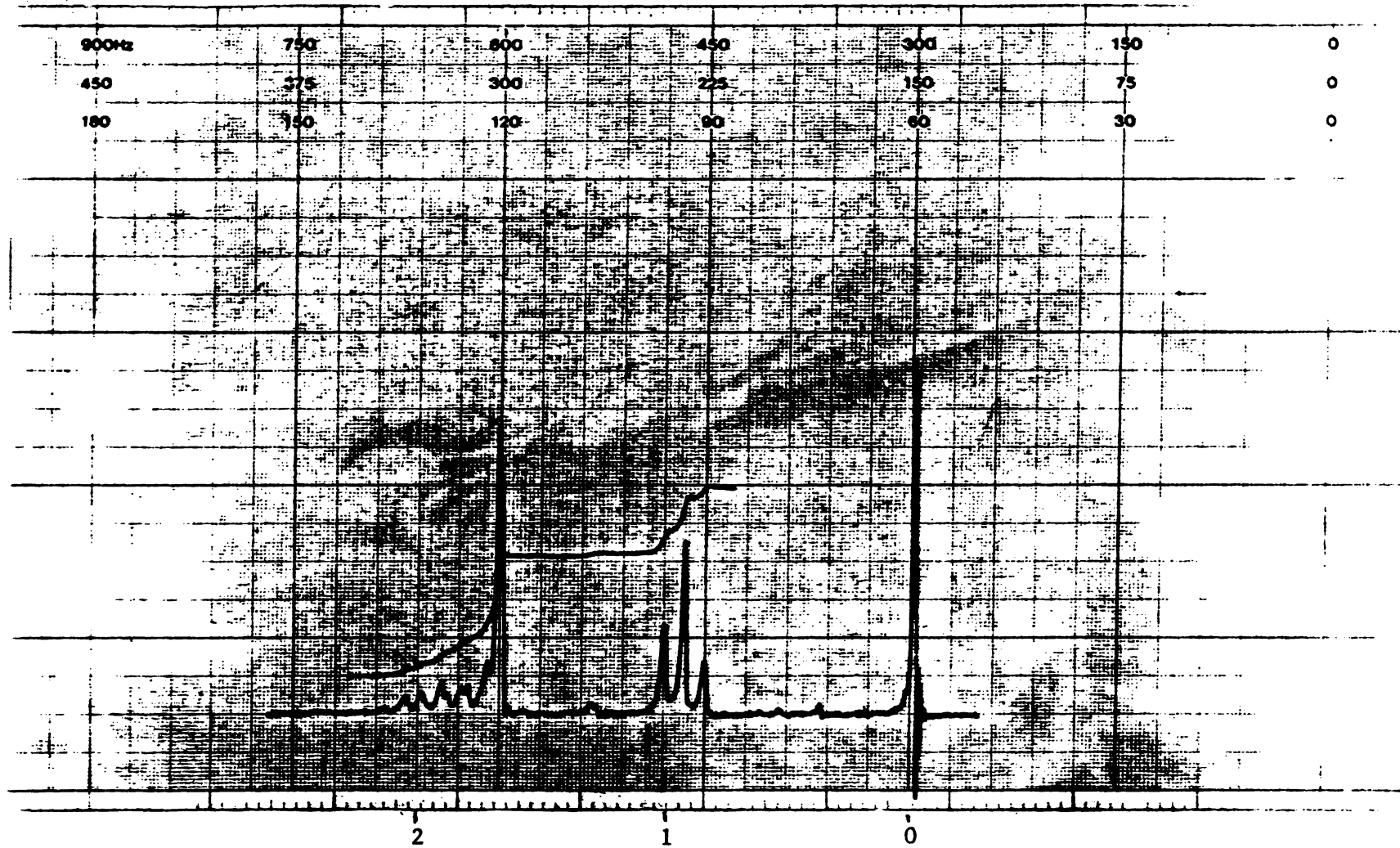
Espectro No. 6 1-(2,4,5 trimetoxifenil)-1-(trans)-propeno (Asarona)



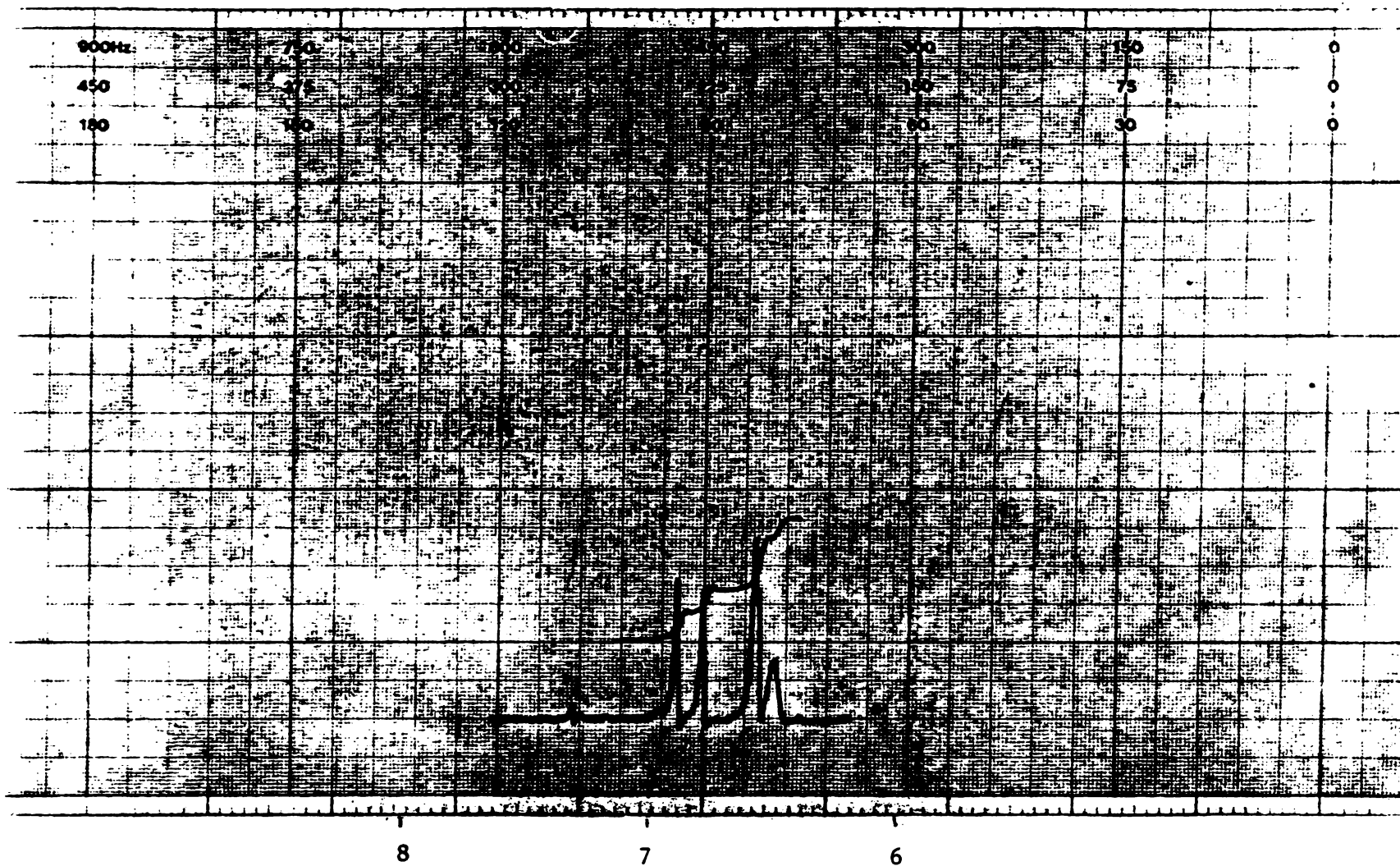
Espectro No. 7 $\text{Eu}(\text{fod})_3$ / Asarona. $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 0.1652 moles/lit, L/S = 02398.



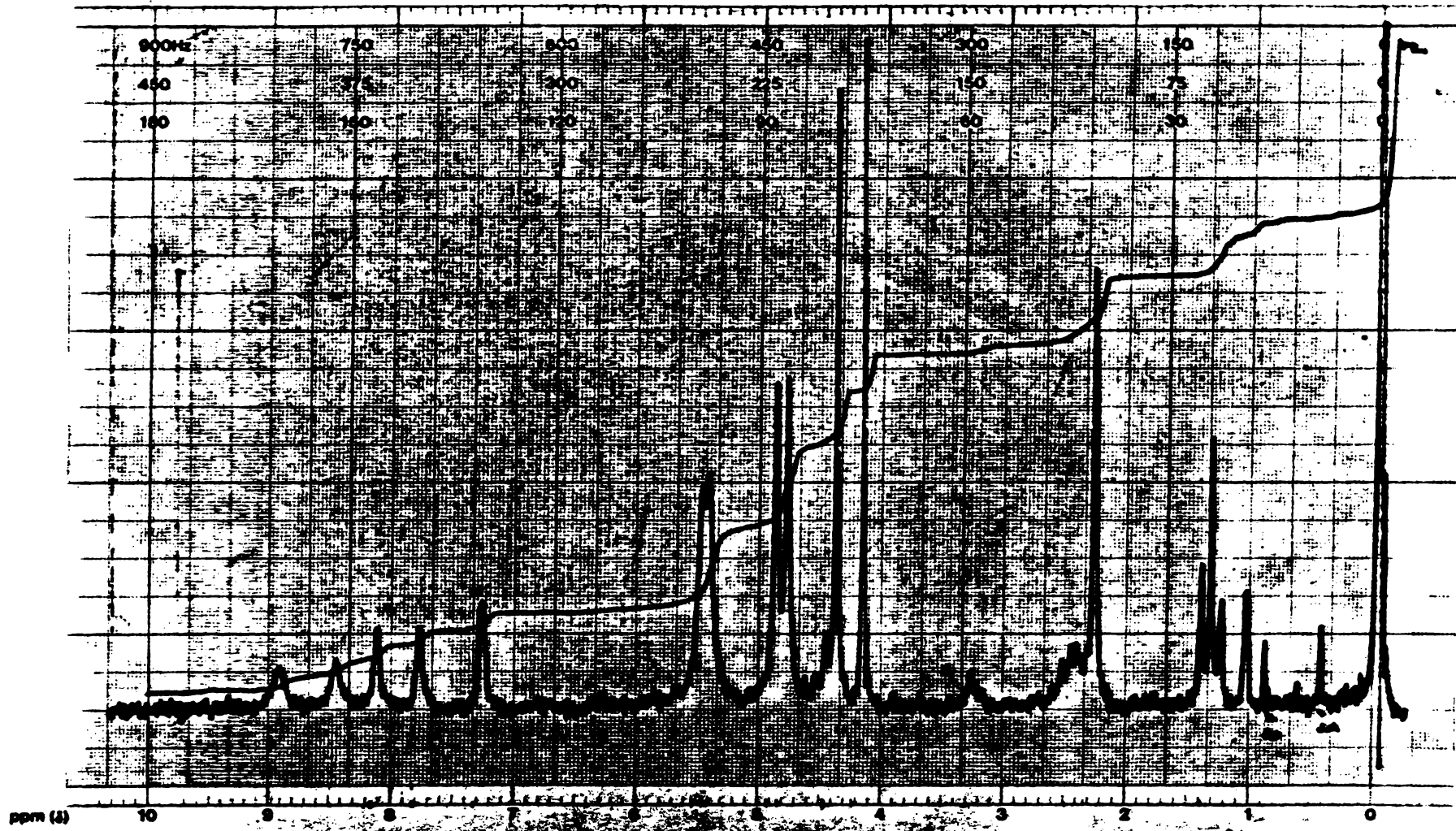
Espectro No. 8 2-metil-1,3-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-penteno (15)



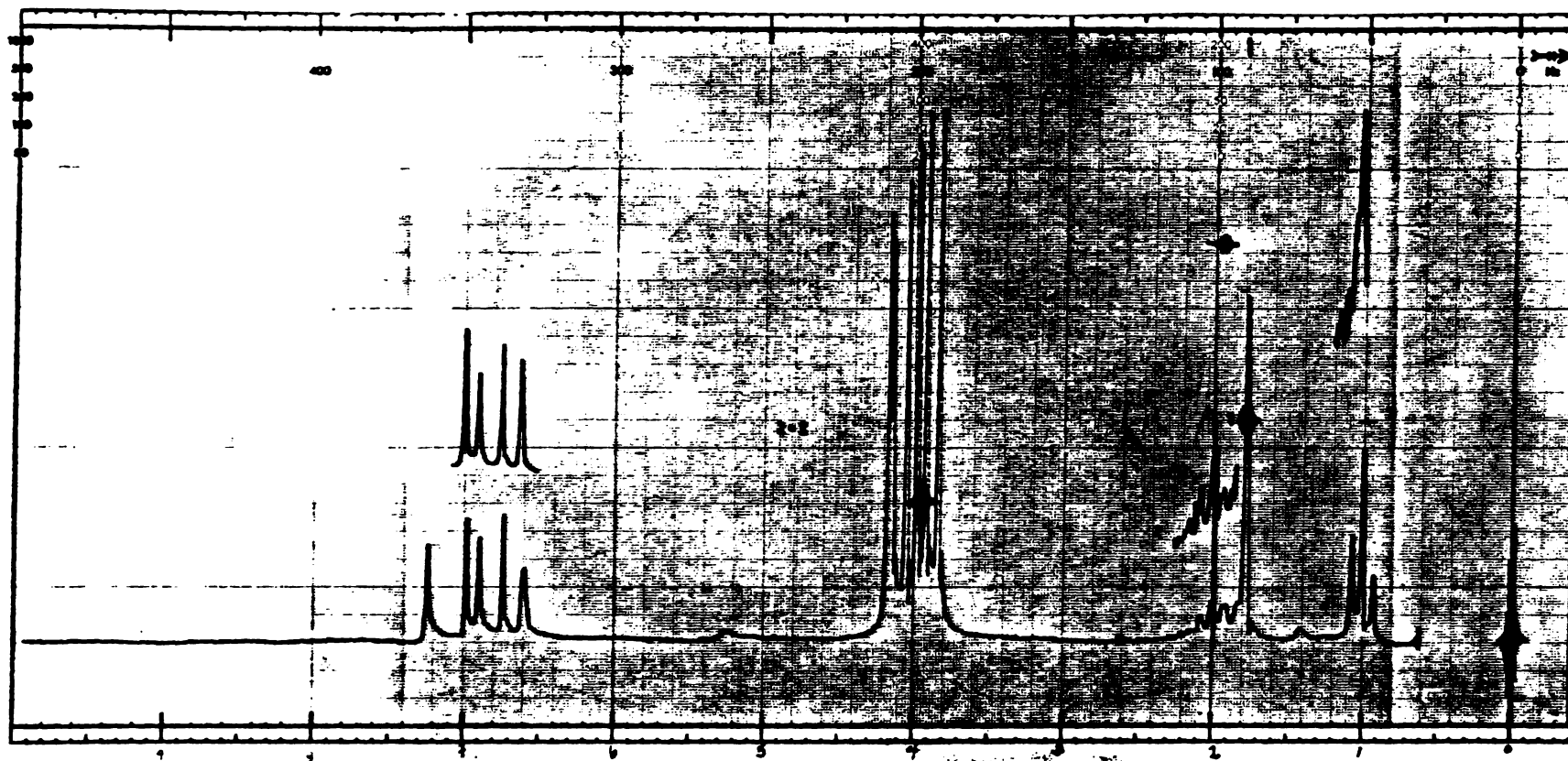
Espectro No. 9 Amplificación del espectro No. 8. Amplitud de Barrido 5 p.p.m. zona de 0-2 p.p.m.



Espectro No. 10 Amplificación del espectro No. 8. Amplitud de Barrido 5 p.p.m.
zona de 6-8 p.p.m.



Espectro No. 11 $\text{Eu}(\text{fod})_3/2\text{-metil-1,3 bis(2,4,5 trimetoxifenil)-(trans)-penteno (15)}$
 $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 0.2692 moles/lit, L/S = 0.4



Espectro No. 12 $\text{Eu}(\text{fod})_3/2\text{-metil-1,3-bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-1-(trans)-penteno (15)}$
 $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 0.0620 moles/lit, $L/S = 0,0903$. Experimento de doble irradiación.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. L. S. Goodman y A. Gilman, Bases Farmacológicas de la terapéutica, Quinta Edición, Nueva Editorial Interamericana, S. A. de C. V. pág. 626 (1975).
2. M.W. Kinmerling, J. Am. Geriatric. Soc., 10, 865 (1962).
3. L. N. Kats y R. Pick, Heart Bull, 8, 82 (1959).
4. M.M. Gertler, S. M. Garn y J. Lerman, Circulation, 2, 205 (1950).
5. H. Malmros, Acta. Med. Scand., 138, Suppl. 246, 137 (1950).
6. R. W. Wissler, M. L. Eilert, M.A. Schoeder y L. Cohen, A. M. A. Arch. Path., 57, 339 (1954).
7. R. Sharma, R. N. Chakravarti y B. Mukerji, Indian J. Med. Research, 44, 691 (1956).
8. D. R. Avoy, E. A. Swyryd y R. G. Gould, J. Lipid Res., 6, 369 (1965).
9. S. M. Grundy, E. H. Ahrens Jr., G. Salen y E. Quintao, J. Clin. Invest., 48, 33a (1969).

10. The Coronary Drug Project, J. Am. Med. Ass., 220, 996 (1972).
11. T. Langer y R. I. Levy, New. Eng. J. Med., 279, 856 (1968).
12. E. H. Mosbach, Adv. Exp. Med. Biol., 4, 421 (1969).
13. N. B. Myant, Adv. Exp. Med. Biol., 26, 137 (1972).
14. L. A. Carlson y G. Walldius, Adv. Exp. Med. Biol., 26, 165 (1972).
15. L. A. Carlson y L. E. Bottiger, Lancet, 1, 865 (1972).
16. a) E. M. Russ, H. A. Eder y D. P. Barr, J. Am. Med., 11, 468 (1951).
b) Ibid. 19, 4 (1955).
17. A. V. Rivin y S. P. Dimitroff, Semana Med. (Buenos Aires), II, 669 (1956).
18. R. N. Chakravarti, U. N. De, y B. Mukerji, Indian J. Med. Research, 44, 683 (1956).
19. R. W. Robinson, W. D. Cohen y N. Higano, Ann. Internal Med., 48, 95 (1958).

20. A. Taupitz y K. Otaguro, Urol. Inter., 7, 348 (1958).
21. B. E. Clayton y J. E. Hammant, J. Endocrinol. 18, 90 (1959).
22. M. D. Podilchaki, D. A. Mahar y E. A. Yarmin, Acta Med. Acad. Sci. Hung., 16, 269 (1960).
23. L. Chau, L.R. Jackson, B. W. Omalley y A. R. Means, J. Clin. Invest., 58 (2), 368 (1976).
24. a) A. Rado, J. A. Mc. Cracken y D. T. Baird, Acta Endocr., 65, 244 (1970).
b) H. L. J. Makin, Biochemistry of Steroid Hormones, Black Well Scientific Publications, pags. 92 y 158 (1975).
25. Comunicación personal del Dr. J. J. Mandoki.
26. H. P. Gelbke y R. Knuppen, J. Steroid Biochem., 5, 1 (1974).
27. H. P. Gelbke y R. Knuppen, J. Steroid Biochem., 7, 457 (1976).
28. H. P. Gelbke, M. Botlger y R. Knuppen, J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 744 (1975).

29. H. P. Gelbke, H. Hoogen y Knuppen, J. Steroid Biochem., 6, 1187 (1975).
30. K. J. Carpenter, A. Gostris y D. M. Hegeted, Clin. Chem., 3, 233 (1975).
31. R. R. Sokal y F. J. Rohlf "Biometry" The principles and practice of statistics in biological research, pág. 143. Ed. W.H. Freeman and Company, San Francisco (1969).
32. W. S. Ide y J. S. Buck, Organic Reactions, Vol. IV, pág.269 John Wiley and Sons, Inc. (1962).
33. a) J. C. Irvine, J. Chem. Soc., 79, 668 (1901);
b) F. B. La Forge, J. Am. Chem. Soc., 55, 3040 (1933).
34. K. Brass y R. Strobel, Ber., 63, 2617 (1930).
35. K. Brass, E. Willing y R. Hanssen, Ber., 63, 2613 (1930)
36. a) H. Staudinger, Ber., 46, 3530 (1913)
b) J. S. Buck y W. S. Ide, J. Am. Chem. Soc., 54, 3302 (1932).
37. H. Staudinger, Ber., 46, 3535 (1913).
38. a) J. S. Buck y W. S. Ide, J. Am. Chem. Soc., 52,

- 220 (1930).
- b) Ibid, 53, 2350 (1931).
39. H. H. Hodgson y W. Rosenberg, J. Chem. Soc., 14 (1930).
40. M. Bosler, Ber., 14, 323 (1881).
41. L. Hartwell y S. R. L. Kornberg, J. Am. Chem. Soc., 67, 1606 (1945).
42. B. L. Vanzetti, Gazz. Chim. Ital., 57, 162 (1927).
43. H. Richtzenhain, Ber., 77, 409 (1944).
44. G. R. Ramage, J. L. Simonsen y W. S. I. Stowe, J. Chem. Soc., 89, (1939).
45. J. Van Alphen, Rec. Trav. Chim., 46, 195 (1927).
46. a) F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Ciencia Mex., 28, 59 (1973).
b) Ibid, 26 (2), 69 (1968).
47. F. Sánchez Viesca, Ciencia Méx., 27, 139 (1972).
48. H. D. law, J. Chem. Soc., 89, 1512 (1906).
49. I. A. Pearl, J. Am. Chem. Soc., 74, 4260 (1952).

50. I. Pearl, J. Org. Chem., 22, 1229 (1957).
51. K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, pág. 24, Holden Day. Inc. San Francisco (1966).
52. I. Allen y J. S. Buck, J. Am. Chem. Soc., 52, 310 (1930).
53. P. Laszlo y P. J. Stang. Organic Spectroscopy Principles and Applications, pág. 47, Harper and Row Publishers (1971).
54. I. Gero, Riechstoff Ind., 3, 176 (1928). C. A., 24: 2235.
55. J. Haraszti y T. Szeki, Liebigs Ann., 507, 197 (1933).
56. T. Szeki, Ber., 39, 2422 (1906).
57. J. Kovács, Magyar Kem. Folyoirat, 56, 392 (1950); C.A. 46:7557a
58. B. C. Mayo, Chemical Society Reviews, 2, 49 (1973).
59. A. M. Grotens, J. Smid y E. de Boer, Tetrahedron Lett., 4863 (1971).
60. G. E. Wright y T. Y. Tang Wei, Tetrahedron, 29, 3775 (1973).

61. a) I. Armitage, D. Dunsmore, I. D. Hall y A. G. Marshall, Chem. Comm., 1281 (1971).
b) Chem. Ind., 79 (1972).
c) Can. J. Chem., 50, 2119 (1972).
62. a) I. Miller, J. E. Freund, Probabilidad y Estadística para Ingenieros. Editorial Reverté Mexicana, S. A., pág. 210 (1967).
b) W. L. Hays, Statistics for the Social Sciences, pág. 650 Holt Rinehart Winston New York, 1973.
63. A. F. Cockerill, L. O. D. Geoffrey, R. C. Harden y D. M. Rackham, Chem. Rev., 73, 562 (1973).
64. H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden Day, Inc. San Francisco (1967).
65. C. S. Barnes, D. J. Collins, J. J. Hobbs, P. I. Mortimer y W. H. F. Sasse, Australian J. Chem., 20, 699 (1967).
66. H. Gusten, L. Klasinc, V. Kramer y J. Marsel, Org. Mass. Spectrom., 8, 323 (1974).
67. M. Mintas, K. Jakopcic, L. Klasinc y H. Gunsten, Ibid, 12, 544 (1977).