

302927
16



UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO 2eJ

ESCUELA QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

FALLA DE ORIGEN
ESTUDIO ELECTROQUIMICO DE
a-SANTONINA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
I R E N E N E R I A G A R C I A

DIRECTOR DE TESIS: DR. MANUEL DE JESUS SALMON SALAZAR
ASESOR TECNICO: DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ

MEXICO, D. F.

1995



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

ESCUELA QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Con estudios incorporados a la U.N.A.M

Tesis : ESTUDIO ELECTROQUIMICO DE α - SANTONINA

Vo. Bo.
Manuel de Jesús Salmón Salazar
Director de Tesis Interno

Director de tesis : Dr Manuel de Jesús Salmón Salazar
Asesor técnico Dra : Martha Aguilar Martínez
Pasante : Irene Neria García.

Vo. Bo.
Martha Aguilar Martínez
Director técnico.

Esta tesis se realizó en el Instituto de Química de la U.N.A.M. En el lab. I-6, bajo la dirección del Dr: Manuel de Jesús Salmón Salazar.

Agradesco al Dr: Manuel de Jesús Slamón Salazar por su paciencia que siempre me tuvo.

Agradesco a la Dra: Martha Aguilar Martínez , por su valiosas colaboración en la realización de este trabajo.

Con sincero agradecimiento a:

M.en. C. René Miranda Ruvalcaba quien contribuyó grandemente a la realización de este trabajo con su valiosa ayuda.

Al M. en C. Jorge Cardenas Pérez por su valiosa colaboración.

Agradesco:

Al M. en C. Lino J. Reyes Trejo por la revisión de este trabajo.

A todos mis compañeros de laboratorio que de alguna forma participaron en la realización de este trabajo.

A mis padres:

Marcos † y Julia.

En especial a mi madre:

Que ha sido como un angel de la guarda y ha gozado con mis alegrías y sufrido con mis dolores y amarguras. Por su confianza y apoyo durante años para realizar este anhelo y ver con gusto el producto de su sacrificio.

A mis hermanas:

Bertha y Lucia y...

por creer en mi, gracias por su confianza.

INDICE

I.- Introducción	1
II.-Generalidades	3
2.1.- Electroquímica Orgánica	3
2.1.1.- Voltametría Cíclica	5
2.1.2.- Bases Experimentales	6
2.2.-Reacciones Anódicas y Catódicas	7
2.2.1.-Reacciones Anódicas	7
2.2.2.-Acetamidación	7
2.2.3.-Dimerización	9
2.2.4.-Oxidación de Cetonas α,β insaturadas	9
2.3.-Reacciones Catódicas	10
2.3.1.-Reducción de Cetonas Alifáticas	10
2.3.2.-Reducción de Cetonas Esteroidales α,β Insaturadas	10
2.4.-Antecedentes de α -Santonina	12
2.4.1.-Polarografía de α -santonina	15
III.- Parte Experimental	17
3.1.-Voltametría cíclica.	18
3.2.-Reducción a potencial controlado de α -santonina.	18
3.2.-Oxidación a potencial controlado de α - santonina	19
3.4.-Oxidación a potencial controlado de α -santonina.	19
IV.- Resultados y Discusión	21
4.1.-Obtención de la 14-acetamidasantonina	22
4.2.-Obtención del ácido santónico	23
4.3.-Obtención del 4,5-epoxisantonina y 14-hidroxisantonina	24
V.-Conclusiones	29
VI.-Apéndice	30
VII.- Bibliografía	31

I.-INTRODUCCION

I-INTRODUCCION

Las reacciones electroquímicas nos ofrecen una gran variedad de aplicaciones en síntesis orgánica e inorgánica. Es también posible efectuar reacciones orgánicas comunes por métodos electroquímicos, como por ejemplo: adición, sustitución, eliminación, ruptura, transformación de grupos funcionales, etc.

La aplicación de las reacciones catódicas ó anódicas con determinados substratos o grupos funcionales pueden dar como resultado reacciones de acetamidación, hidroxilación, carboxilación, dimerización, acetilación, etc.

Los reacciones electroquímicas son también aplicables a enonas esteroideas, entre las que podemos considerar a la cortisona (1), y la prednisona (2) las que presentan actividad hormonal.² Estas reacciones tienen interés particular cuando se estudian productos naturales entre los que se encuentra por ejemplo la santonina (11) que se aísla de las flores del género *Artemisia*, uno de los géneros más ricos en monoterpenos y sesquiterpenos, por lo cual este compuesto ha sido el objeto de numerosos estudios.³

La santonina es uno de los productos naturales que ha sido intensamente estudiado por los químicos orgánicos por más de 50 años, los primeros en estudiarla fueron Clemon, Haworth, y Walton⁴ dando la estructura correcta, posteriormente la confirmaron Woodward y sus colaboradores.⁵ Los primeros trabajos de reacciones fotoquímicas de santonina fueron aportados por químicos italianos.⁶ Recientemente se ha podido identificar su estructura por métodos espectroscópicos, como RMN protónica⁷ y espectrometría de masas.⁸

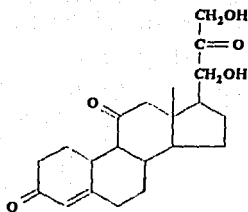
La farmacología indica que la santonina se emplea como antihelmíntica⁹ entre otros usos.

Debido a los estudios químicos que se han realizado en la santonina, se pensó continuar con el método electroquímico, que sería una opción más fácil y eficiente que la tradicional para hacer reacciones redox y se tendría una basta literatura para comparar e identificar los productos obtenidos, así mismo, el proceso electroquímico presenta ventajas como son: selectividad de variables electroquímicas, condiciones suaves de reacción, uso de

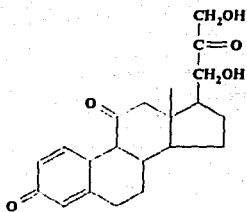
diferentes materiales como electrodos etc, que la hacen atractiva en la obtención de nuevos derivados.

Con base a los estudios desarrollados E.Pannain y colaboradores ¹⁰ en la electrólisis de la α -santonina, quienes dan resultados positivos pero no mencionan con detalle las condiciones de la misma, surge el presente trabajo, en el que se planteó como objetivo el comportamiento electroquímico de α -santonina como dienona esteroidal. Lográndose adecuar una serie de parámetros experimentales como son : concentración del sustrato, cantidad de corriente, temperatura, celda etc. Además su comportamiento por voltametría cíclica, con la que se hizo posible llevar a cabo las electrólisis de α -santonina, obteniéndose los siguientes productos: 14-acetamidasantonina, ácido santónico, 4,5-epoxisantonina, y 14-hidroxisantonina con rendimientos aceptables.

Los productos obtenidos se identificaron por sus constantes físicas y por métodos espectroscópicos.



1



2

II.-GENERALIDADES.

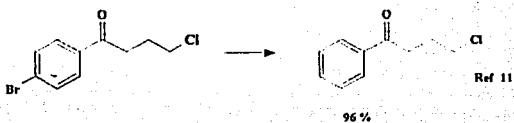
II.-GENERALIDADES

2.1.-ELECTROQUIMICA ORGANICA.

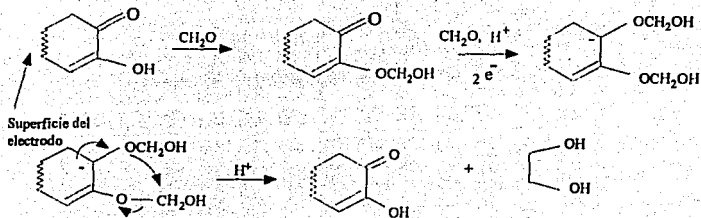
La electroquímica orgánica se desarrolló a partir de los trabajos de Faraday (1834), y se le ha encontrado múltiples aplicaciones en varios campos de la química orgánica. Sin embargo, se ha utilizado poco y solo recientemente los químicos orgánicos han enfocado su interés en esta área, a la fecha, muchos investigadores en el área de electroquímica consideran esta técnica como alternativa de la síntesis de compuestos orgánicos. La variedad de conversiones electroquímicas se pueden realizar haciendo uso de equipos sencillos, poco costosos y que tienen la ventaja de producir, incrementar y simplificar el trabajo.

Actualmente, las posibilidades de utilizar el método en procesos de oxidación y reducción va en aumento, considerando que los estudios realizados han resultado ser mas eficentes que los convencionales agentes reductores y oxidantes de las reacciones orgánicas.

Así, de esta manera, existen varias transformaciones químicas que se han realizado electroquímicamente con óptimos rendimientos:



Oxidación del electrodo de carbono mediante la síntesis del etilenglicol.



Esquema 1

Por otra parte, se ha encontrado que las técnicas electroquímicas son de muy extensa aplicación en química orgánica debido a que poseen una serie de características que las hacen muy convenientes. Dichas características son :

- I.- Reacciones limpias, dan pocos subproductos.
- II.- Altamente selectivas y de alto rendimiento.
- III.- De bajo costo.
- IV.- Causan menor contaminación al ambiente que la correspondiente reacción química.
- V.- Elimina la necesidad de emplear reactivos peligrosos.

Las características mencionadas anteriormente se deben en gran medida a que en las reacciones electroquímicas se manejan variables que en reacciones químicas tradicionales, no se pueden manejar, lo que hace que se tenga un mayor control de la reacción.

I.-Variables a considerar en reacciones químicas.

- 1.-Concentración.
 - a).-Disolvente.
 - b).-Substrato.
 - c).-Otros componentes.
- 2.-Temperatura.
- 3.-Tiempo.

II.-Variables a considerar en reacciones electroquímicas.

Además de las variables usuales en las reacciones químicas (concentración, disolvente, substrato, temperatura, tiempo) se deben considerar:

- 1.-Potencial del electrodo.
- 2.-Material del electrodo.
- 3.-Densidad de corriente.
- 4.-Concentración del electrolito soporte.
- 5.-Diseño de la celda. a).-Sin divisiones, b).-Con compartimiento etc.
- 6.-Potencial de oxidación ó reducción exactos para cada sustancia o reacciones requeridas

Dado que la celda es el principal implemento de una reacción electroquímica, ya que es el lugar donde se lleva a cabo la reacción, a continuación se describen brevemente sus características principales:

a).-La celda a nivel laboratorio deberá diseñarse de acuerdo al tipo de reacción, a la cantidad de reactivo y disolvente ya que pueden variar desde miligramos hasta gramos.

b).-El número de variables que se quieran medir ó controlar.

Estas características determinan las dimensiones y la forma que tendrá la celda.

2.1.1.-Voltametría Cíclica.

En décadas recientes, se han desarrollado varias técnicas en electroquímica analítica, entre estas, la voltametría cíclica es la más ampliamente usada ya que ha logrado superar en gran escala a la polarografía clásica para tratar algunos problemas puramente analíticos. El método se utiliza ampliamente en procesos de óxido-reducción en química orgánica e inorgánica, en fisicoquímica y en otras disciplinas.

Para el desarrollo del método se consideran dos proposiciones: la primera se apoya en los fundamentos matemáticos y como consecuencia ha sido posible obtener una interpretación cuantitativa de las variantes de los procesos electroquímicos en función de respuestas voltamétricas. Una segunda consideración que ha dado amplia popularidad al

método, consiste en emplear un criterio apropiado de tal manera que sin hacer uso de las matemáticas complicadas, es posible obtener una información amplia sobre las propiedades electroquímicas en las especies involucradas en el estudio.

2.1.2.-Bases Experimentales:

las experiencias voltamétricas normales se realizan utilizando electrodos de trabajo estacionario en solución en ausencia de agitación, usando un electrodo auxiliar y un electrodo de referencia.

Si el potencial de un electrodo que se encuentra sumergido en una solución que contiene una especie oxidable aumenta, ya sea hacia valores positivos ó negativos, se observa una variación de la corriente registrada como se muestra en la fig 1 .

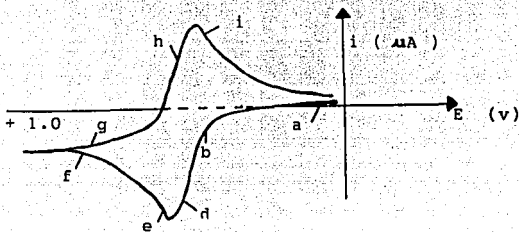


Fig 1

Cuando el valor del potencial es bajo, no hay reacción electroquímica apreciable y se registra solamente la corriente residual (a). Cuando se alcanza un potencial mayor yendo hacia valores positivos empieza la oxidación y la corriente aumenta rápidamente. La concentración de la substancia sobre el electrodo disminuye más rápidamente (b). La intensidad pasa entonces por un máximo (d) y luego disminuye (e) a partir del momento en el cual la difusión empieza a controlar la velocidad del proceso. Si después del potencial de oxidación, se invierte el sentido del barrido, (g) es posible obtener un pico correspondiente a la reacción electroquímica inversa la reducción (h-i).

2.2.-REACCIONES ANODICAS Y CATODICAS

Durante las dos últimas décadas se han dedicado estudios a la oxidación y reducción electroquímica de sustratos orgánicos, los componentes de partida generalmente contienen, carbonilos, cetonas alifáticas, aminas y muchos otros grupos funcionales.

En la figura 2 se muestran los productos obtenidos de estas reacciones ¹.

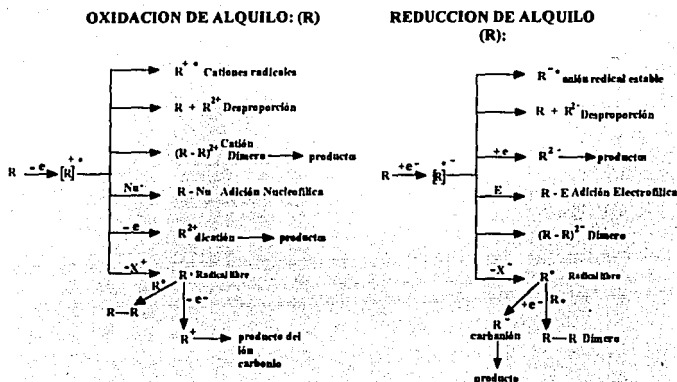


Fig 2.-Reacciones electroquímicas generales .

2.2.1.-Reacciones Anódicas.-

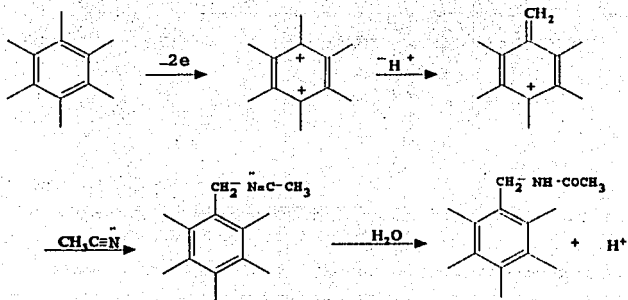
Las oxidaciones electroquímicas pueden hacerse en celdas divididas ó no divididas, a potencial controlado, ó a corriente controlada puede usarse un disolvente o una mezcla de disolventes para lograr disolución completa del sustrato y del electrolito y buena conductividad del medio. Este método presenta extensas evidencias de mecanismos particulares así, podemos citar a las reacciones de acetamidación, dimerización, formación de cetonas α,β -insaturadas, etc.

2.2.2.-Acetamidación.-

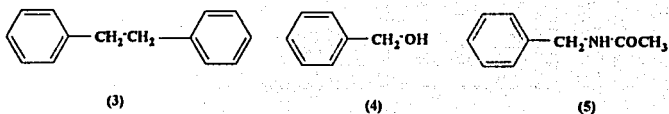
Las oxidaciones anódicas de compuestos hidrocarbonados, generalmente se llevan a cabo bajo las siguientes condiciones: ánodo de platino como electrodo de trabajo, y como electrolito soporte percloratos de litio o sodio ó tetrafluoroboratos de tetraalquilamonio

dando como producto final una mezcla, la acetamida, que es el producto predominante en presencia de agua y los correspondientes alcoholes y aldehidos.

L. Ebersson en colaboración con Klas Niberg ¹⁴ demostraron que la oxidación del hexametilbenceno bajo las condiciones mencionadas, da la formación de N-bencilacetamida como producto principal y propone el siguiente mecanismo:

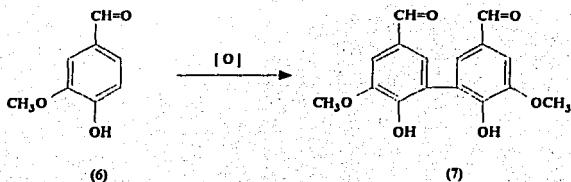


Parker y Burget ¹⁵ trabajaron con tolueno en acetonitrilo y perclorato de litio, sodio o tetrapropilamonio) y usando un ánodo de platino. La electrólisis se hizo a -2.7V de la cual se obtuvieron los siguientes productos: dibencilo (3), alcohol bencilico (4) y como producto principal N-bencilacetamida (5) con rendimientos aceptables.



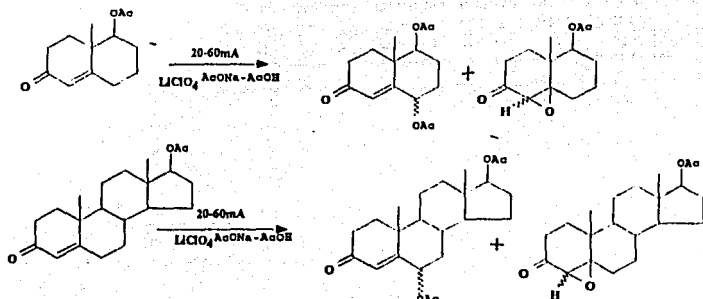
2.2.3.-Dimerización .

Como ejemplo de dimerización en la oxidación de fenoles, se mencionan la electrooxidación de la vainillina (6) reportado por Vermillan y Pearl en 1964¹⁶ obteniéndose como producto la dihidrovainillina (7) con un 65% de rendimiento.



2.2.4.-Oxidación de Cetonas α, β -insaturadas.

Las cetonas α, β -insaturadas se oxidan ¹⁷ usando el método electroquímico. En estudios recientes se informa la obtención de un derivado acetoxilado y de un epóxido, mediante un mecanismo desconocido para la formación del epóxido, obteniéndose éste con un rendimiento del 4%, (fig 3).

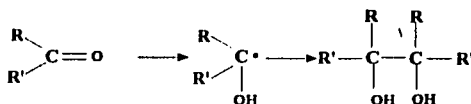


2.3.-Reacciones Catódicas.

Las reducciones electroquímicas también presentan evidencias de mecanismos particulares como se observa en las cetonas alifáticas y las cetonas esteroidales α,β -insaturadas, etc.

2.3.1.-Reducción de Cetonas Alifáticas.

Una extensa información sobre las reducciones de este tipo de compuestos se encuentran en la literatura debido a la formación de alcoholes y dímeros¹⁸ aislados en el proceso ecuación 1. Este tipo de reacciones se efectúan en soluciones próticas en donde con la adición de un protón y de un electrón, se forma el radical, éste por acoplamiento con otro radical forma el correspondiente dímero. Por adición de un segundo electrón seguido por protonación, el radical forma el alcohol.



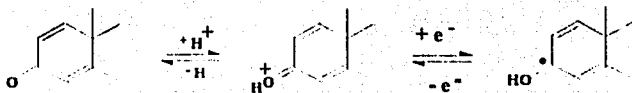
Ecuación 1. Formación de alcoholes y dímeros.

2.3.2.- Reducción de Cetonas esteroidales α,β -insaturadas.

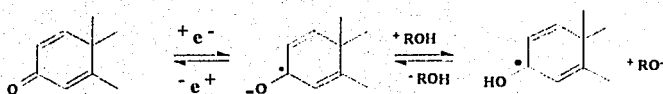
Las reacciones electroquímicas de varios esteroides han sido estudiadas, ampliamente por H. Lund,¹⁹ quien mostró que los Δ^4 ceto-3-esteroides y los $\Delta^{1,4}$ ceto, 3-esteroides pueden ser reducidos a pinacoles. Esto experimentos los realizaron a diferentes concentraciones, potencial, y pH, empleando como substratos androstanodiona, progesterona, colesteno y testosterona, obteniendo buenos rendimientos del producto formado. Esto demuestra que las electrólisis a potencial controlado de cetonas esteroidales α,β -insaturadas y $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -insaturadas, producen pinacoles en soluciones ácidas y alcalinas, siendo estas últimas, diferentes de las simples cetonas α,β -insaturadas.

Las cetonas esteroidales insaturadas pueden dimerizarse, las reducciones de una cetona esteroideal $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -insaturada puede ser propuesta como sigue :

En solución ácida

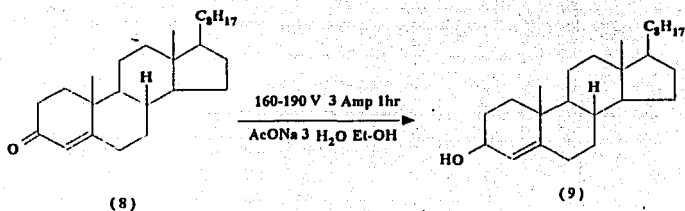


En solución alcalina.



El radical formado se dimeriza lentamente formando el pinacol reversiblemente. La dimerización se lleva a cabo en el átomo de carbono C-3 antes que en los carbonos C-1 ó C-5, por estar estos sujetos a severos impedimentos estéricos. El pinacol obtenido en soluciones ácidas se deshidrata muy fácilmente, mientras que en soluciones alcalinas se requieren condiciones más drásticas para la deshidratación. Esto quiere decir, que en soluciones ácidas el oxígeno protonado del carbonilo puede ser atraído por el cátodo negativo y formar el pinacol. En soluciones alcalinas el oxígeno cargado negativamente es repelido por el cátodo.

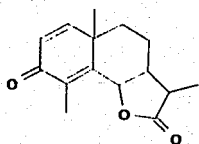
P. Blandon y colaboradores²⁰ continuaron con los trabajos de cetonas esteroideas α , β insaturadas, proponiendo como sustrato la 4-colestén-3-ona, (8) empleando cátodo de mercurio y como electrolito soporte acetato de sodio etanólico, obteniendo el 4-colestén-3-ol (9) con rendimientos aceptables.



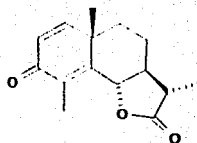
2.4.-ANTECEDENTES DE α -SANTONINA.

El género *Artemisia* (Compositae) es uno de los más abundantes y más ampliamente distribuidos en la naturaleza, comprende 400 especies,²¹ que predominan en regiones templadas de Norte America, Europa, Asia y Norte de Africa.²²

Este género ha sido objeto de numerosos estudios por las sustancias aisladas en las diversas especies y por ser ricas en monoterpenos a los que deben su fuerte olor. Son productoras de sesquiterpenos donde destacan las lactonas, en las que se encuentran la santonina (10) y α -santonina (11), estas se han aislado de diversas especies de *Artemisia* las cuales se mencionan en la tabla I. Las santoninas se encuentran como cristales blancos en forma ortorrómbica, que al exponerse a la luz se tornan amarillos, tienen un p.f de 170-173°.



(10)



(11)

Se han realizado múltiples trabajos sobre la estructura de la santonina por más de 50 años, puesto que ofrece la posibilidad de variaciones estereoquímicas y estructurales, proporcionando en consecuencia la posibilidad de efectuar variados estudios orientados a la química de moléculas en estado excitado (fotoquímica).⁶ Por consecuencia, estos estudios atrajeron la atención de pioneros italianos en fotoquímica orgánica encabezados por Cannizzaro, Francisconi, Sestini y Villavecha, así como el químico inglés, Clemy y los químicos Haworth y Walton quienes publicaron largas series de estructuras propuestas, culminándose en el año 1930.⁴ La estructura de santonina tiene 4 centros asimétricos y se encuentra reportada ampliamente en la literatura.^{23,24}

Tabla No 1.-Santoninas aisladas de diversas especies de *Artemisias*.

Subgénero	Especie	Localización	Compuesto	Referencia
<i>Abrotanum</i>	<i>A. camphorata</i> Vill	Iran	Santonina	25
	<i>A. mexicana</i> var <i>angustifolia</i>	Nuevo México U.S.	"	26
	<i>A. noe-mexicana</i> (syn. <i>A. leudoviciana</i> ssp. <i>mexicana</i> Vill Keck)	Nuevo México U.S.	"	26
	<i>A. wrightii</i> Gray (syn <i>A. curruthii</i>)	Nuevo México U.S.	"	26
<i>Absinthium</i>	<i>A. austriaca</i>	Rusia	"	3
	<i>A. amoena</i> Poljak	Euroasia	"	27
<i>Seriphidium</i>	<i>A. cina</i> Ber es Poljak	Rusia	α -Santonina	3
	<i>A. cina</i> var <i>mogoltavica</i> Poljak	Rusia	Santonina	25
	<i>A. cina</i> (Berg) willkomm	Iran	"	3
	<i>A. compacta</i> Fisch	Rusia	α -Santonina	3
	<i>A. fragans</i> Will (syn <i>A. hanseniana</i> (Bess) Grossh y <i>A. chasarica</i>)	Rusia	"	3
	<i>A. halophila</i> Krasch	Rusia	"	3
	<i>A. hibridae</i> sag (syn <i>A. maritima</i> ssp. <i>salina</i> Gams var <i>hibridae</i> sag)	Egipto y central de Europa	"	3
	<i>A. Kurrumensis</i> Qazilbash	Colectada en Paquistán, Japón y Rusia	"	3
	<i>A. maritima</i> L (syn <i>A. breifolia</i> Wall)	Euroasia	"	3
	<i>A. maritima</i> var <i>boschniakiana</i> Bes	Iran y Inglaterra	Santonina	28,29,30
	<i>A. pauciflora</i> web	Euroasia	"	27
	<i>A. ramisa</i> chr sm	Islas canarias	α -Santonina	3
	<i>A. spicigera</i> Koch	Rusia	"	27
	<i>A. szowitziana</i> (Bess)	Rusia	"	3
	<i>A. tenuisecta</i> Neuski	Rusia	"	3
	<i>A. tenuisecta</i> var <i>glauca</i> Polja	Rusia	"	3
	<i>A. tenuisecta</i> var	Rusia	Santonina	3
	<i>A. terrae-albae</i> Krasch ssp <i>massagetovi</i> Krasch	Rusia	"	3
	<i>A. terrae-albae</i> var <i>Kurdaica</i> Poljak	Rusia	"	3
	<i>A. turanica</i> Krasch var <i>diffusa</i> Krasch ex Poljak	Rusia	"	3
	<i>A. transilvensis</i> Poljak	Rusia	"	3
	<i>A. transilvensis</i> var <i>boemensis</i> Poljak	Rusia	"	3

Recientemente se ha podido caracterizar a la α -santonina por métodos espectroscópicos como, espectroscopia de RMN protónica (fig 4) y espectrometría de masas por la técnica de impacto electrónico (fig 5) 8,31

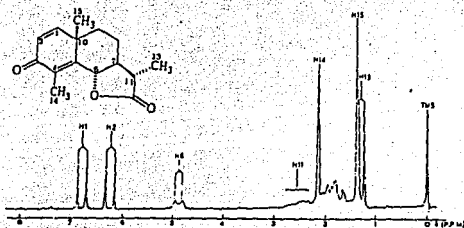


Fig. 4.-Espectro de α -santonina en cloroformo deuterado, cuyos desplazamientos químico son los siguientes:

para H-1 (d,6.68), H-2 (d,6.15), H-6 (d, 4.88), H-14 (d,2.11), H-11 (d/q2.5), H-13 (d,1.27), H-15 (s,1.34).

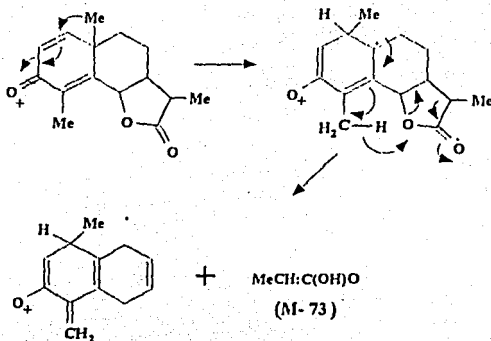


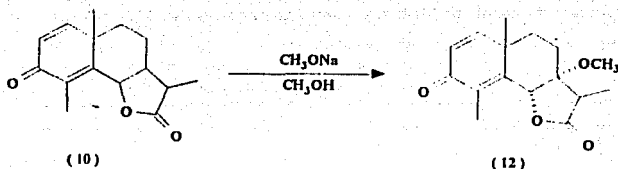
Fig. 5.-Mecanismo de las fragmentaciones de α -santonina, el ion más abundante es M-73 correspondiente a los anillos de la lactona.

2.4.1.-Polarografía de santonina.

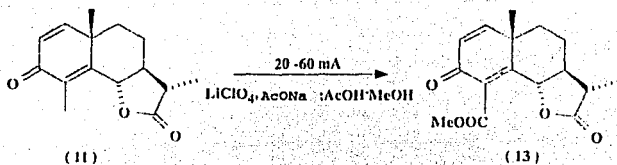
La polarografía tuvo relevancia hace algunos años, publicándose numerosas revisiones y aplicaciones en diversos campos como por ejemplo, en métodos analíticos, química orgánica, farmacología, química sanguínea ³² etc.

Particularmente, el método se ha aplicado en la determinación de santonina en *Artemisia kurrumensi* y *Artemisia maritima*.³³ Shu-Hao, T'ien y Tung-Hui, Chou ³⁴ propusieron el método polarográfico para la determinación de Santonina en Artemisia, en varias soluciones buffer. Otros investigadores como G. Dusinky y Zora Gruntova³⁵ trabajaron con ácido acético glacial para su determinación. M. Traiter ³⁶ trabajó con HCl 4N en 25% de etanol, y al igual que Tatsuo Susuki y Masahide,³³ determinaron santonina en *Artemisia kurrumensi*.

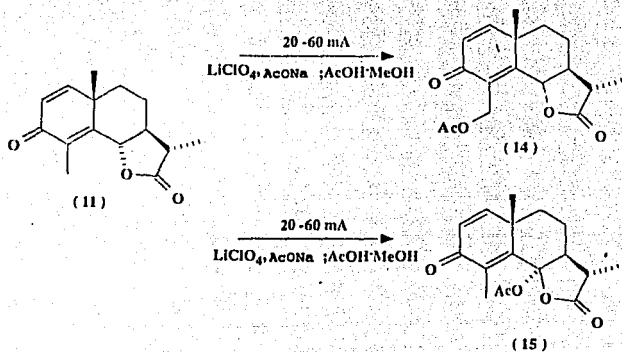
Por el método electroquímico Melnikov y L. M. Fioshin ³⁷ propusieron una reacción de metoxilación para la santonina de la que obtienen como producto, la 7-metoxisantonina (12)



Un trabajo reciente sobre oxidación electroquímica de cetonas α,β insaturadas, es el de T. Takahashi, y colaboradores,¹⁷ en el que mencionan a la santonina (11), proponiendo una oxidación anódica con AcOH-MeOH obteniendo el producto (13) con un 28% de rendimiento. Este es un método poco conocido de oxidación del grupo metilo alílico.



Cuando este tipo de reacción se aplica a dienonas y enonas con un grupo metilo α al grupo carbonilo en un medio de ácido acético, el grupo metilo alílico se oxida principalmente, dando acetoximetilos (14), estos derivados acetoxilados se obtienen con un rendimiento aceptable. El producto (15) se forma por oxidación en la posición C-6.



III.- PARTE EXPERIMENTAL

III.-PARTE EXPERIMENTAL

En las electrólisis de α -s antonina se utilizó un potenciostato / galvanostato ECO 550 y un integrador analógico ECO 721 para medir los coulumbios empleados. Para la determinación de las voltametrías cíclicas se usó un potenciostato / galvanostato PAR modelo 173 acoplado a un programador universal PAR modelo 175. Para la obtención de las curvas se usó un registrador Hewlett-Packard 7004-B.

Las electrólisis se hicieron en una celda no dividida, a temperatura constante.

Los electrodos utilizados fueron una lamina de 6 cm² y malla de platino de 8 cm² como cátodo y ánodo respectivamente y calomel saturado como electrodo de referencia.

Se usó como disolvente acetonitrilo (sigma chemical), este se secó sobre CaCl₂ anhidro y se destiló sobre P₂O₅ inmediatamente antes de usarse, así mismo, el electrolito soporte NaClO₄ (Merck) previo a su uso, fué recristalizado de agua dos veces secándose a 120⁰ C durante dos horas.

Los productos obtenidos, se identificaron por métodos espectroscópicos comunes. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 283-B y un Nicolett modelo FTSX. La espectroscopía de RMN de protones se determinó en un espectrofotómetro Varian modelo VXR 200 y 300 Hz; los desplazamientos químicos están dados en ppm. referidos al tetrametilsilano como referencia interna, los protones de acoplamiento se indican de la siguiente manera; mc = señal múltiple compleja, sa = señal simple ancha, d = señal doble, s = señal simple, qs = señal quintuple sobrepuesta, dd = señal doble de doble. Los espectros de masas se obtuvieron en un Hewlett Packard 5985-B mediante la técnica de impacto electrónico. El desarrollo de las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina, usando para ello placas de sílice gel Merck F₂₅₄ como fase estacionaria, los reveladores fueron CeSO₄ / H₂SO₄ 2N, y I₂. También se usó una lámpara de U.V con el mismo propósito.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Jones y no se corrigieron.

FALLA DE ORIGEN

3.1.-Voltametría Cíclica

Se llevó a cabo la voltametría cíclica de 5 ml de una solución de α -santonina en NaClO_4 0.1M-acetonitrilo, usando Pt como electrodo de trabajo y contra electrodo. Como referencia se usó electrodo saturado de calomel.

3.2.-Reducción a potencial controlado de α -Santonina.

Obtención de 14-acetamidasantonina (16)

En una celda electrolítica, conteniendo ánodo y cátodo de platino y ESC como electrodo de referencia, se colocó una solución de α -santonina 1 g (0.0046 moles) en 50 ml de NaClO_4 0.1 M en acetonitrilo. La mezcla anterior se sometió a electrólisis a un potencial controlado de 1.6 V vs ESC. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y se usó agitación magnética. El desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina usando AcOEt / Hexano 60:40, habiendo pasado 570 C, la reacción se detuvo.

Después de haberse terminado la electrólisis, el CH_3CN se evaporó de la mezcla de reacción y posteriormente se le agregó agua, enseguida se pasó a un embudo de separación de 250 ml y se procedió a la extracción usando 4 fracciones de acetato de etilo de 20 ml c/u. Los extractos orgánicos se reunieron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrando y evaporando a sequedad, posteriormente se procedió a la purificación por cromatografía en columna utilizando sílice (Kieselgel 60 Korngröße 0.2-0.2 mm) en AcOEt/Hexano 60:40 de la cual se aisló un producto. El producto se cristalizó en una mezcla de AcOEt / Hexano 60:40 y se obtuvieron cristales blancos, con punto de fusión $182-183^\circ\text{C}$, con un rendimiento de 9 %. Los datos espectroscópicos obtenidos, permitieron la identificación del producto como 14-acetamidasantonina que presentó en RMN de ^1H 200 MHz CDCl_3 - TMS δ -ppm **espectro I**. d 6.75 J=8 Hz (1H-H-1) d 6.25 J= 8 Hz (1H-H-2), S 6.19 (1 H- H N), d 4.85 J=7.2 Hz (1H-H-6), dd 4.20 (2H-H-14), q 2.5 (1H-H-11), S 1.98 (3H-H-16) mc 1.46-2.10 (2H-H8,9), S 1.38 (3H-H-15), d 1.38 J= 7.2 Hz (3H-H-13), **IR espectro II** (película) cm^{-1} , 3456 (NH), 1788 (C=O de la lactona), 1710 (C=O de la amida), 1668 (C=O cetona cíclica), 1458 (CH_3 de la amida) y EMIE (70ev) m/z. **espectro III** M^+ 303 (5%), $\text{M}^+-15=288$ (9%), $\text{M}^+-43=260$ (10%), $\text{M}^+-73=230$ (30%), Ph 43 (100%).

3.3.-Oxidación a potencial controlado de α -santonina.

Obtención de ácido santónico (17).

En la celda electrolítica, conteniendo ánodo y cátodo de platino y ESC como electrodo de referencia , se colocó una solución de α -santonina 1 g (0.00406 moles) en 50ml de NaClO_4 0.2 M en acetonitrilo. La mezcla anterior se sometió a electrólisis a un potencial controlado de 1.6V vs ESC. La reacción se llevó acabo a temperatura ambiente agitándose continuamente mediante agitación magnética. El desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina usando AcOEt /Hexano 60:40. Habiendo pasado 895.25 C la reacción se detuvo.

Después de haberse terminado la electrólisis el CH_3CN se evaporó de la mezcla de reacción y posteriormente se le agregó agua, enseguida se pasó a un embudo de separación de 250 ml y se procedió a la extracción usando 4 fracciones de acetato de etilo de 20 ml c/u. Los extractos orgánicos se reunieron sobre Na_2SO_4 anhidro filtrando y evaporando a sequedad, se procedió a la purificación por cromatografía en columna utilizando sílice (Kieselgel 60 Korngröße 0.2-0.2 mm) en AcOEt / Hexano 60:40 de este proceso se obtuvo α -santonina sin reaccionar y un producto aceitosos amarillento con un rendimiento de 9 %. Los datos espectroscópicos obtenidos, permitieron la identificación del producto como ácido santónico que presentó en RMN de ^1H 200 MHz CDCl_3 TMS δ -ppm Espectro IV d 6.71 J =10 Hz (1H,H-1), d 6.25 J =8 Hz (1H,H-2), Sa 5.75 (1H,COOH), mc 2.5-3.1 (2H, H7,8,9) S 1.98 (3H,H-14), d 1.25 J = 6 Hz (3H,H-13), S 1.19 (3H,H-15), y IR (película) cm^{-1} Espectro V 1654 (C=O de la α,β -insaturada) 1714 (C=O del ácido) 2978 (OH del ácido).

3.4.-Oxidación a potencial controlado de α -santonina.

Obtención de 4,5-Epoxisantonina (18) y de 14-Hidroxisantonina.(19).

En la celda electrolítica, conteniendo ánodo y cátodo de platino y ESC como electrodo de referencia, se colocó una solución de α -santonina 3g (0.0121 moles) en 80 ml de NaClO_4 0.2 M en acetonitrilo. La mezcla anterior se sometió a electrólisis a un potencial controlado de 1.6 V vs ESC. La reacción se llevó acabo a temperatura ambiente, agitándose continuamente mediante agitación magnética . El desarrollo de la reacción se determinó por cromatografía en capa fina usando AcOEt / Hexano 60:40 Habiendo pasado 4473 coulombios (5.7 veces mas de la cantidad teórica calculada) la reacción se detuvo.

Después de haberse terminado la electrólisis, el CH_3CN se evaporó de la mezcla de reacción y se le agregó agua, pasando la mezcla a un matraz erlenmeyer de 250 ml provisto de una barra magnética, se le adicionó lentamente una solución de NaCO_3 saturado hasta alcanzar un pH de 8, enseguida se pasó a un embudo de separación de 250 ml y se procedió a la extracción usando 4 fracciones de acetato de etilo de 20 ml c/u. Los extractos orgánicos se reunieron, (extracto 1) La fase acuosa se aciduló con HCl diluido al 20% hasta pH 5 la extracción se hizo con 4 fracciones de acetato de etilo de 20 ml c/u (extracto orgánico 2). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrando y evaporando a sequedad por separado y se purificaron por cromatografía en columna utilizando sílice (Kieselgel 60 Korngrabe 0.2-0.2 mm) en AcOEt / Hexano 60:40. De las cromatografías en columna se aislaron dos productos principales.

El primer producto se cristalizó en una mezcla de AcOEt / Hexano 60:40 y se obtuvieron cristales blancos con p_f de 119-121°C y un rendimiento del 30 %. Los datos espectroscópicos obtenidos, permitieron la identificación del producto como 4,5-epoxisantonina que presentó en RMN de ^1H 200 MHz CDCl_3 -TMS δ -ppm **Espectro VI**, d 6.75 J= 10 Hz (1H-H-1), d 5.89 J=10 Hz (1H-H-2), d 4.50 J=10 Hz (1H-H-6), mc 1.85-2.25 (2H-H8,9), s 1.73 (3H-H-14), ls 1.29 (3H-H-15), d 1.25 J= 6.4 Hz (3H-H-13); IR (película) cm^{-1} **Espectro VII** 1785 (C=O de la lactona) 1687 (C=O cetona cíclica), 2889 (del epoxido), y EMIQ (70 ev) m/z **Espectro VIII** M^+ +262 (5%), M^+ +1 263 (15%), M^+ -15 = 247 (5%), M^+ -18 = 245 (20%), M^+ -73 = 190 (10%).

El segundo producto, se cristalizó en una mezcla AcOEt / Hexano 60:40 y se obtuvieron cristales blancos con p_f de 174-176°C con un rendimiento 30 %. Los datos espectroscópicos, permitieron la identificación del producto como 14-hidroxisantonina que presentó en RMN de ^1H 200 MHz CDCl_3 -TMS, δ -ppm **Espectro IX** d 6.74 J=10 (1H-H-1), d 6.28 J=10 (1H-H-2) d/sp 4.82 (1H,H-6), s/sp 4.81 (2H,H-14), q 2.43 (1H, H-11), d 1.98 J= 6.9 Hz (3H,H-13), sa 1.85 l(D_2O) (1H,OH), mc 1.50-2.20 (2H, H,7,8,9), s 1.33 (3H,H-15). IR (película) cm^{-1} **Espectro X**, 1774 (C=O de la lactona), 1662 (C=O cetona cíclica), 2998 (del alcohol). EMIQ (70 ev) m/z **Espectro XI** M^+ +262 (5%), M^+ +1,263 (10%), M^+ -30 = 232 (5%), M^+ -73 = 189 (45%).

IV.-RESULTADOS Y DISCUSION.

IV.-RESULTADOS Y DISCUSION

Tomando en consideración que en la literatura electroquímica no se encuentran métodos descritos de reducción electroquímica de α -santonina, y tomando como base los estudios realizados por E. pannian ¹⁰ que estudió el efecto del electrolito soporte y el tipo de celda, se procedió a hacer la electrólisis, tomando en cuenta las variables que se consideran como son: concentración del sustrato, concentración del electrolito soporte, cantidad de corriente pasada, material del electrodo de trabajo, y tipo de celda etc.

La voltametría cíclica de la α -santonina presentó un pico anódico en + 1.6 V vs ESC , cuando se hizo el barrido de cero hacia potencial positivo . Cuando se invirtió el barrido hacia negativo no se encontró un pico catódico correspondiente al pico anódico en + 1.6 V , por lo que se deduce que la oxidación de α -santonina es una reacción irreversible . Este valor de + 1.6 V vs ESC fué el valor del potencial del electrodo que se usó en las electrólisis preparativas a potencial controlado.

En las primeras electrólisis de la α -santonina se utilizaron electrodos de platino en forma de lámina, el cual presentó problemas de conducción, debido a la deposición de partículas ó residuos del medio de reacción sobre el electrodo. Este problema se resolvió cambiando la lámina de Pt a la forma de malla en los siguiente experimentos. En la tabla No 2 se resumen las reacciones electroquímicas realizadas.

Tabla No 2 Resumen de los de las electrólisis realizadas.

Experimento	Cantidad de α -santonina	Cantidad de corriente	Concentración del electrolito	% de transformación
1	1 g	570 C	0.1 M	15
2	1 g	895.25 C	0.2 M	9
3	3 g	4473 C	0.2 M	60

4.1 Obtención de la 14-acetamidasantonina. Experimento 1.-se programó una reacción catódica a potencial controlado de 1.6V vs ESC con una cantidad de corriente menor a la calculada para 1 gramo, obteniéndose como producto una acetamida con un rendimiento de 15%, este rendimiento se debe a que se detectó α -santonina aun sin reaccionar. Este tipo de acetamidas se obtienen por reacciones anódicas, y dependen de las condiciones de trabajo. Una de las condiciones principales fué la celda no dividida que se usó, en donde los electrodos permanecieron en la misma solución electrolítica por lo que a la molécula le fué más facil oxidarse, fig 6 .

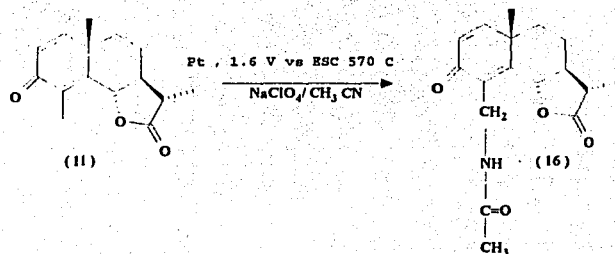


fig .-6

La identificación y caracterización del producto obtenido se estableció a partir de la información del desplazamiento químico y al valor de las constantes de acoplamiento disponibles en el espectro de RMN de H^1 y los iones fragmento encontrados en el espectro de masas. La tabla No 3 muestra los datos correspondientes al compuesto obtenido.

Tabla No.3.-Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para el compuesto (16).

14- acetamida santonina (16)		RMN ^1H
Grupo funcional	Integración	δ ppm
-CH=	1H	6.75 (d) J=10 Hz
-CH=	1H	6.25 (d) J=10 Hz
-CH-O-	1H	4.86 (d) J=1.2 Hz
-CH-	1H	2.5 dc J = 12, 7 Hz
CH ₃	3H	1.30 (d) J=7.2 Hz
-CH ₂ -	2H	4.18 (dd) J=14.5 ,5.7 Hz 4.93 (dd) J=14.5 ,7.5 Hz
CH ₃	3H	1.38 (s)
CH ₃	3H	1.88 (s)
NH	1H	6.17 (s)

Espectometría de masas de la 14-acetamidasantonina.

M ⁺ 303	C ₁₇ H ₂₀ N O ₄
303 - 15 =288	CH ₃
303 - 43 =260	C H N O
303 - 73 =230	C ₃ H ₅ O ₂
Pb 43	

4.2.-Obtención del ácido santónico. Experimento 2.-En esta reacción anódica llevada a cabo a potencial controlado en el cual se incrementó la cantidad de corriente , un poco más de la calculada para 1 g , se identificó un producto con 9 % de rendimiento, esto se debe a que hubo otros subproductos que no se identificaron y a α -santonina aun sin reaccionar la que y fué recuperada, en esta electrólisis hubo un rompimiento en el anillo de la lactona por lo que se formó el ácido carboxílico correspondiente. fig 7

Parámetros que se conservaron constantes.

Cantidad de α -santonina .

Temperatura.

Parámetros que se modificaron.

Cantidad de corriente.

Clase del Electrodo de Pt en forma de malla.

Concentración del electrolito.

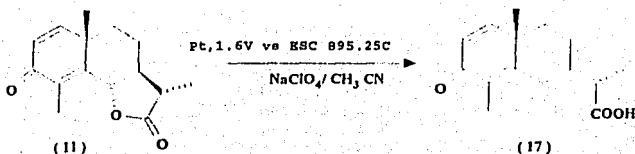


Fig.-7

Debido a la descomposición del compuesto al hacer el análisis de espectrometría de masas, no fué posible obtener el peso molecular por lo que su identificación se realizó por dos técnicas espectroscópicas, IR y RMN de H^1 , esta última se resume en la tabla No 4.

Tabla No.4.-Desplazamientos químicos de RMN de H^1 para el compuesto (17).

Acido Santónico(17)	RMN H^1	
Grupo funcional	Integración	δ ppm
-CH=	1H	6.71 (d) J=10Hz
-CH=	1H	6.25 (d) J=8Hz
CH_3	3H	1.25 (d) J=6 Hz
CH_3	3H	1.98 (s)
CH_3	3H	1.19 (s)
COOH	1H	5.75 (sa)

4.3.-Obtención del 4,5-epoxisantónina, y 14- hidroxisantónina. Experimento 3.-

Como última prueba experimental se varió la cantidad de corriente que fué 5.7 veces más de la calculada, esto con el propósito de transformar completamente a la α -santónina, además de mejorar el rendimiento de los productos. En esta reacción se identificaron dos derivados principales, los cuales no se observaron en las electrólisis anteriores fig 8

1.-Un compuesto epoxidado en los carbonos C-4 yC-5 con un rendimiento de 30%, del cual recientes trabajos lo obtienen en la misma posición, pero en cetonas esteroidales α,β -insaturadas y en condiciones diferentes a las que se trabajaron.

2.-Un alcohol con un 30% de rendimiento debido a la oxidación del grupo metilo α al grupo carbonilo.

Parámetros que se conservaron constantes

Temperatura ambiente.

Concentración del electrolito.

Electrodos Pt en forma malla.

Parámetros que se modificaron

Cantidad de α -santonina.

Cantidad de corriente.

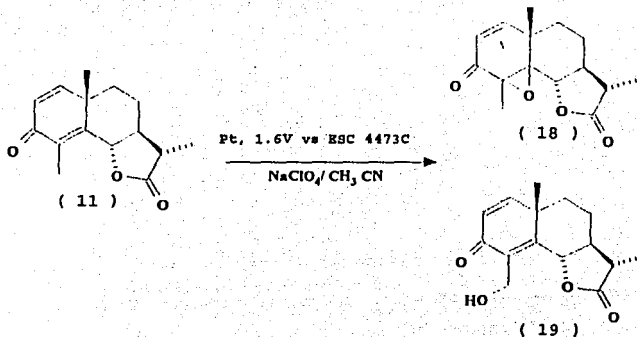


Fig.8

La caracterización e identificación de los productos se realizó con auxilio de la RMN de ^1H y por espectrometría de masas por la técnica de ionización química, ya que por impacto electrónico no fué posible. La tabla No. 5 muestra los datos correspondientes a los compuestos obtenidos (18 y 19).

Tabla No. 5.-Desplazamientos químicos de RMN de H¹ para los compuestos (18 y 19)

4,5-epoxisantonina (18)			14-hidroxisantonina (19)		
Grupo funcional	RMN H ¹		Grupo funcional	RMN H ¹	
	Integración	δ ppm		Integración	δ ppm
-CH=	1H	6.28 (d) J= 10 Hz	-CH=	1H	6.74 (d) J=10 Hz
-CH=	1H	5.89 (d) J=10 Hz	-CH=	1H	6.28 (d) J=10 Hz
-CH-O-	1H	4.50 (d) J=11Hz	-CH-O-	1H	4.82 (d) J=10 Hz
-CH-	1H	2.35 (dc) J=12,7Hz	-CH-	1H	2.43 (dc) J=12, 7 Hz
CH ₃	3H	1.25 () J= 7 Hz	CH ₃	3H	1.29 (d) J=7 Hz
CH ₃	3H	1.73 (s)	-CH ₂ -	2H	4.81 (s/sp)
CH ₃	3H	1.29(s)	CH ₃	3H	1.38 (s)
			-OH	1H	1.85 (sa,H ₂ O)

Espectrometría de masas para, 4,5-epoxisantonina y 14-hidroxisantonina.

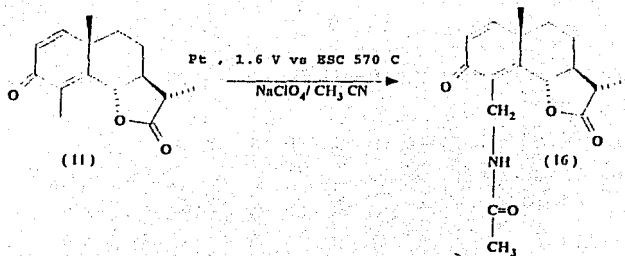
M ⁺ 262 ; M ⁺ +1=263	C ₁₅ H ₁₇ O ₄	M ⁺ 262, M ⁺ + 1=263	C ₁₅ H ₁₇ O ₄
[263 - 15]=249	CH ₃	[262 - 30]=232	C H ₂ O
[263 - 18]=245	OH	[262-73]=189	C ₇ H ₅ O ₂
[263 - 73]=190	C ₃ H ₅ O ₂		
Pb=263		Pb=201	

En la tabla No 6, se encuentra un resumen de los desplazamientos químicos de RMN de H¹ de los compuestos obtenidos, así como en la figura 9 el resumen de las reacciones realizadas.

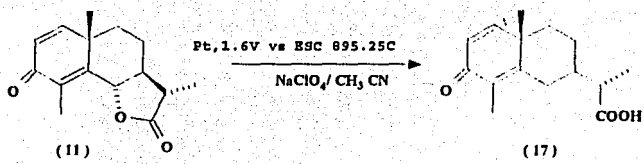
Tabla No6.-Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los derivados de α -santonina

H	α -Santonina	14-acetamida santonina.	Acido santónico	4,5-epoxisan- tonina	14-hidroxi santonina	
	δ ppm M l	δ ppm M l	δ ppm M l	δ ppm M l	δ ppm M l	
1	6.72 d l J=9.8 Hz	6.75 d l J=10 Hz	6.71 d l J= 10 Hz	6.28 d l J=10 Hz	6.74 d l J=10 Hz	
2	6.26 d l J=9.8 Hz	6.25 d l J=10 Hz	6.25 d l J=10 Hz	5.89 d l J=10 Hz	6.28 d l J=10 Hz	
6	4.83 d l J=9	4.85 d l J=12 Hz	2.5-3.1 mc	4.50 d l J=11Hz	4.82 d l J=10Hz	
7						
8	1.45 -2.1 mc	1.46 - 2.10 mc			1.85 -2.25 mc	1.50 -2.20 mc
9						
11	2.10 q l	2.5 dc l J=12, 7 Hz		2.35 dc l J= 12, 7 Hz	2.43 dc l J= 12, 7 Hz	
13	1.25 d 3 J=6.8	1.30 d 3 J=7.2 Hz	1.25 d 3 J=6 Hz	1.25 d 3 J=7 Hz	1.98 d 3 J=7 Hz	
14	2.15 s 3	4.18 dd l J=14.5, 5.7Hz	1.98 s 3	1.73 s 3	4.81 s/sp 2	
14'		4.93 dd l J=14.5, 7.5Hz				
15	1.34 s 3	1.38 s 3	1.19 s 3	1.29 s 3	1.38 s 3	
16		1.88 s 3				
OH-14					1.85 Sa l(D ₂ O)	
COOH			5.75 Sa			
NH		6.19 s l				

Reacción No.1.



Reacción No.2.



Reacción. No.3.

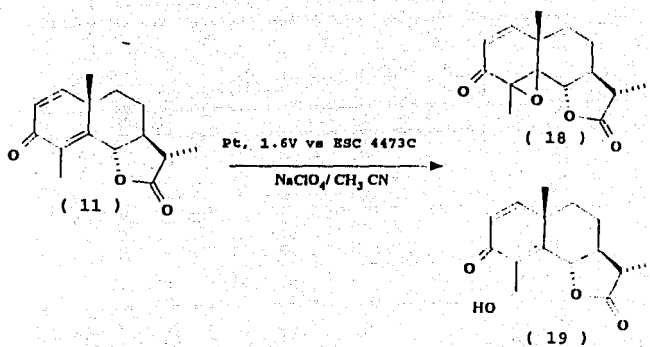


Fig.9.-Resumen de reacciones electroquímicas.

V.-CONCLUSIONES

V.-CONCLUSIONES

Se considera que el método electroquímico aplicado a la α -santonina como dienona esteroidea, es más sencillo en reacciones anódicas que en catódicas.

Este tipo de reacciones no requiere de muchos aditamentos, además las condiciones de reacción tienen grandes ventajas : se llevan a cabo a temperatura ambiente, dan pocos subproductos y eliminan la necesidad de emplear reactivos peligrosos.

De las reacciones de oxidación electroquímicas realizadas con la α -santonina se obtienen el compuesto epoxidado y un alcohol, no descritos previamente en la literatura.

Aunque es difícil explicar la formación del epóxido, su formación despierta el interés para continuar con los estudios electroquímicos en derivados que contengan el sistema dienona.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

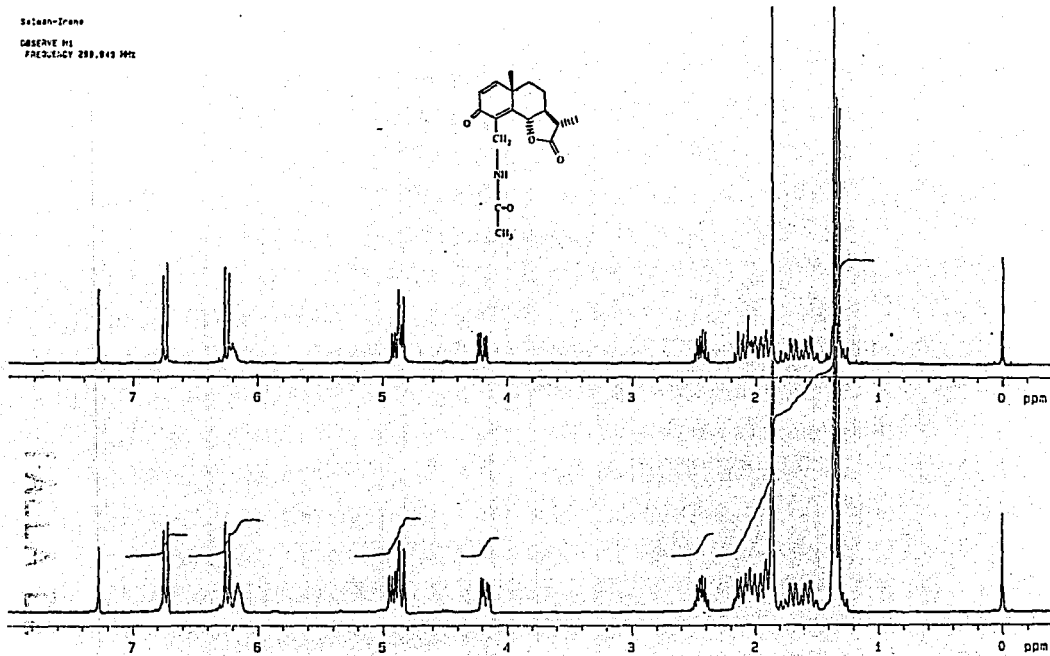
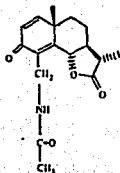
VI.-APENDICE

Abreviaturas utilizadas

ESC	electrodo saturado de calomel.
Pt	platino
V	volts
C	coulombios
CH ₃ CN	acetonitrilo
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio anhidro
AcOEt	acetato de etilo
IR	infrarrojo
EM	espectometría de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
TMS	tetrametilsilano
ppm	partes por millón
dd	señal doble de doble
s	señal simple
d	señal doble
mc	señal múltiple compleja
ss	señal simple singulete
sa	señal simple ancha
qs	señal quintuple superpuesta
J	constante de acoplamiento

FALLA DE ORIGEN

Seisun-Erano
CORRECTION
FREQUENCY 200.043 MHz



Espectro No. I

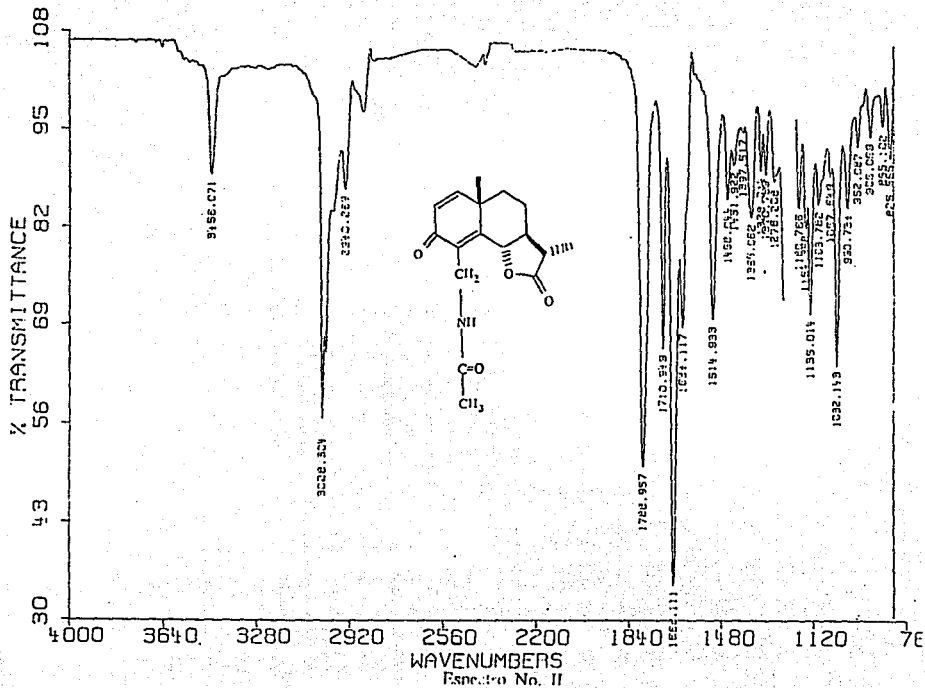
VALLE
ORIGEN

14880 HQ 0770g

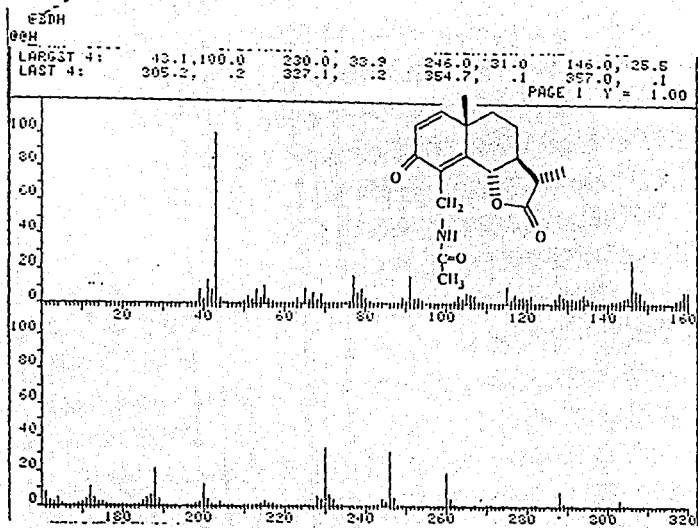
DR. SALMON

SOL./CHCL3 27/09/

TORRES

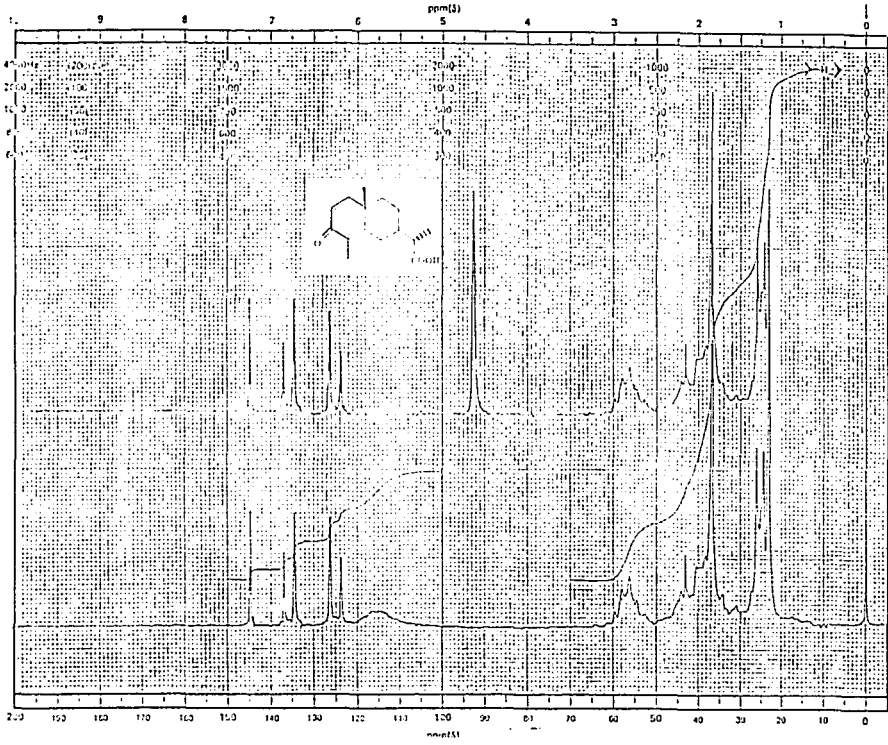


FALLA DE ORIENTE

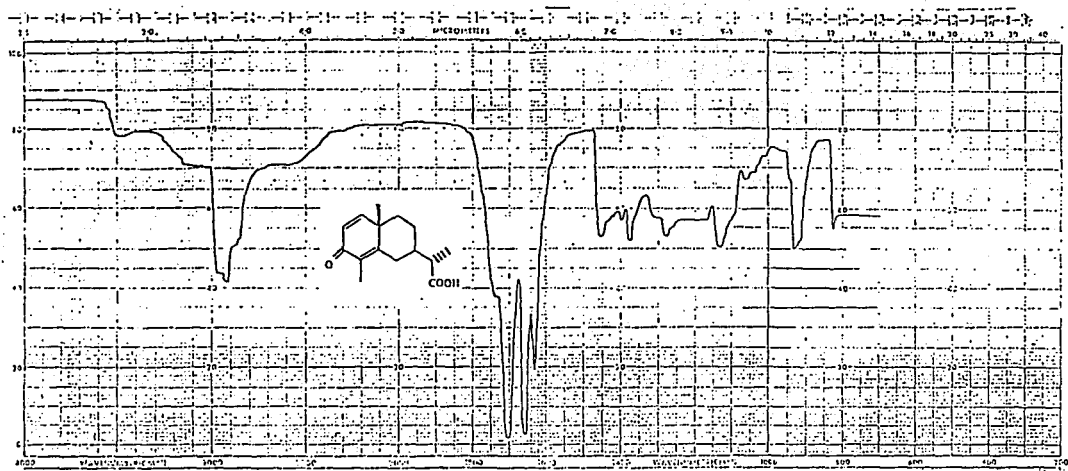


Espctro No III

FALLA DE ORIGEN

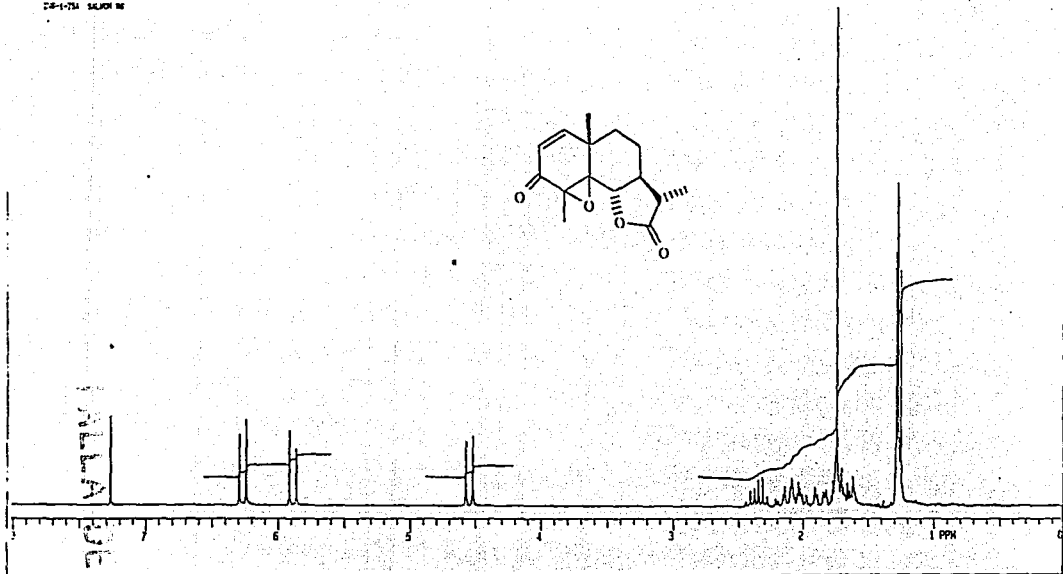
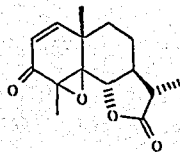


Espectro No IV



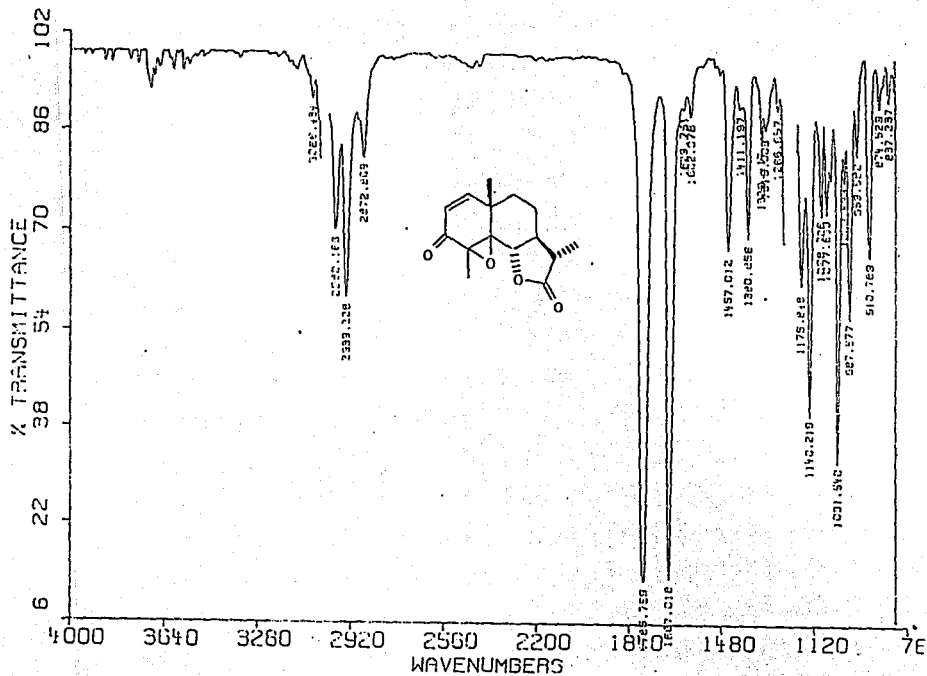
Espectro No.V

DE-1-73A SLOAN 10



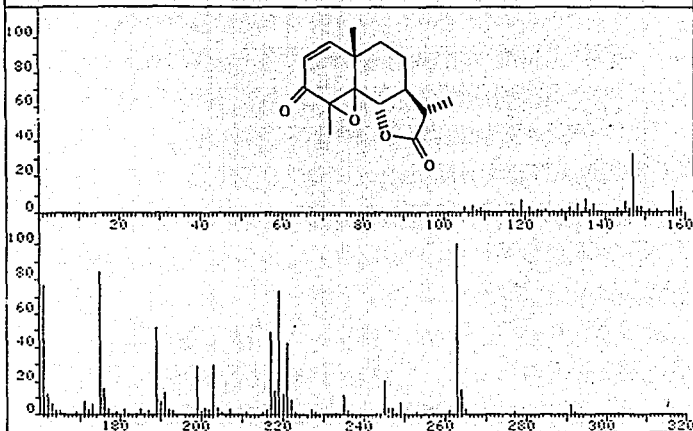
ALLA DE
UNISEN

Espectro No VI



Espectro No. VII

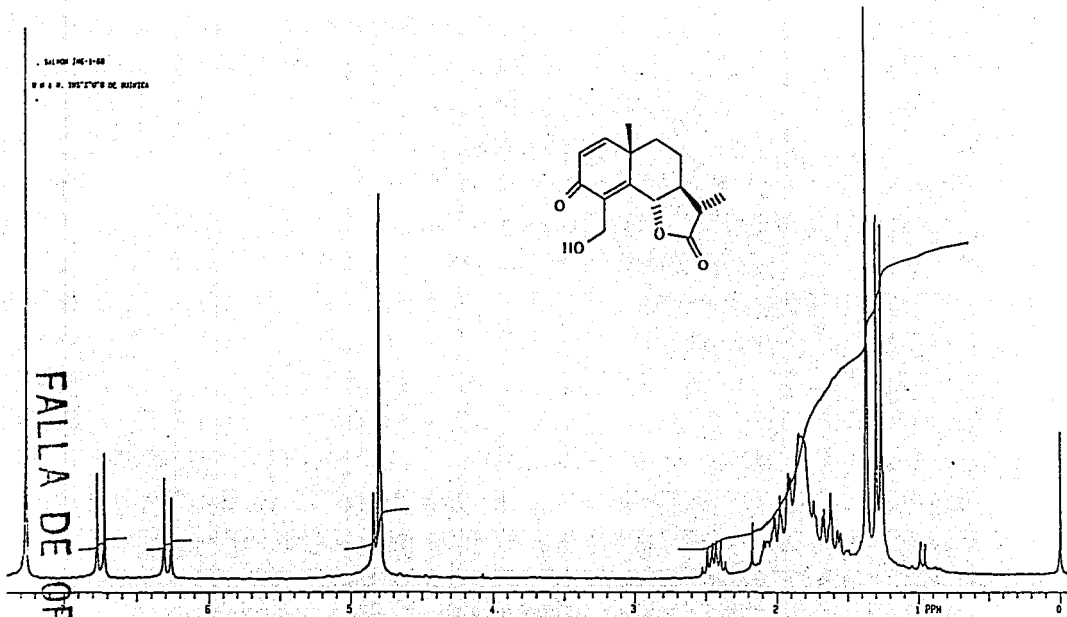
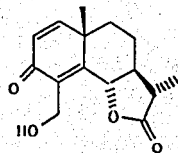
FFN 9480	SPECTRUM 52	RETENTION TIME 2.2
LARGST 4: 263.0, 100.0	175.0, 84.1	161.1, 77.1 219.1, 73.0
LAST 4: 291.0, 5.3	292.0, 1.3	303.0, .7 330.3, 1.1
PAGE 1 Y = 1.00		



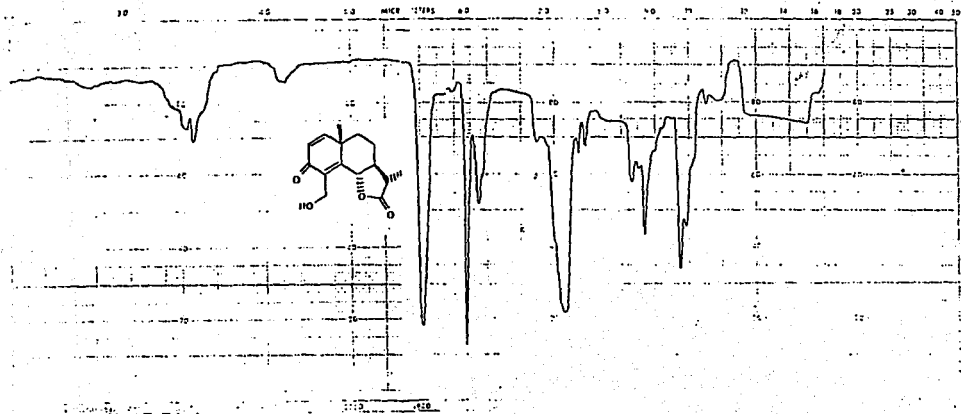
FALLA DE ORIGEN

Espectro No. VIII

SALMON 146-1-68
M. S. N. 1957178 DE MEXICO

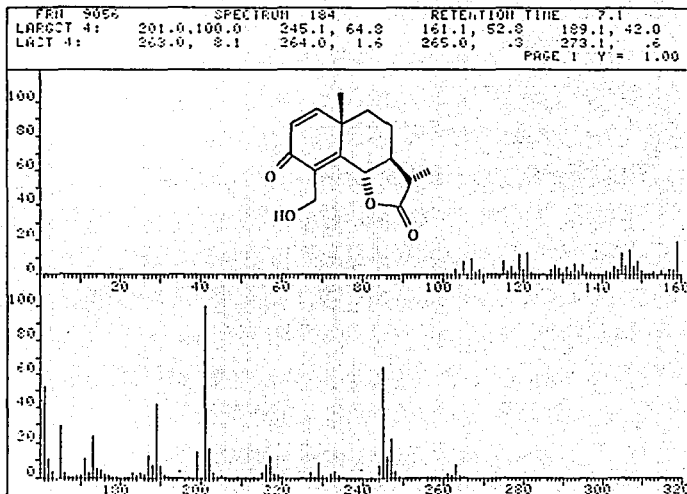


Espectro No. IX



Espectro No.X

FALLA DE ORIGEN



Espectro No. XI

VII.-BIBLIOGRAFIA.

VII.-BIBLIOGRAFIA

- 1.-Demetrio, K. Kyriacou : *Basics Of Electroorganic Synthesis* . p 5. Pittsburg ,California. Press . March 1981.
- 2.-P. Kabasakalian , and J. Mcglotten . *Anal. Chemistry* . 1669 - 1670 . (1956) .
- 3.-Kelsey, R . G . and Shafizadeh , F. *Phytochemistry* . 18 . 1591 . (1979) .
- 4.-G . R . Clemons , R . D . Haworth, and Erick Walton . *J. Chem . Soc .* 1110 (1930) .
- 5.- Barton, D. H. *Proc . Chem . Soc* : 65 . (1958) .
- 6.- Harry , H . Wasserman *Rearrangements In Ground and Excited States*. Vol 3. pp 281-328 . Academic.Pres, Inc (London) LTH 1980.
- 7.- J. T .Pinhey and Sternhell . *Aust. J. Chem.* 18 . 543-571 (1965) .
- 8.-N . Wasada , T . Tsuchiya, and E . Tanabe . *Tetrahedron* . 23 4623-4634 . (1967) .
- 9.-Alfred. Burger, *Medicinal Chemistry* . Third , Edition .Part 1 . pp 583- 597.
- 10.-E. Pannain. *Chemical Abstracts* . 3 2939 (1909) .
- 11.-A. J. Fry, M. A. Mitnick, and R. G. Reed, *J. Org. Chem.* 35. 1232. (1970) .
- 12.-B. C. L. Weedon, *Advan. Org. Chem.* 1. 1 (1960) .
- 13.-J. D. Anderson, J. O. Petrovich, and M. M. Baizer, *Advan. org. Chem.* 6. 237. (1969)
- 14.-L. Ebersson, and K. Nyberg. *Tetrahedron. Letters*. 2389. (1966) .
- 15.- Parker, V. D. and Burget, B. E. *Tetrahedron. Letters*. 2411 - 2414. (1968) .
- 16.-Vermillion, Jr. F. J. ; Pearl, I. A. *J. Electrochem. Soc.* 111 , 1392 (1964) .
- 17.-T. Takahashi, T. Nakagawa, and Y. Shizuri. *Chemistry Letters*. 177 - 180 (1993) .
- 18.- E. Kariv, J. Hermolin, I. Rubinstein and E. Gileadi *Tetrahedron*. 27. 1303 - 1308. (1971) .
- 19.- Henning, Lund. *Acta. Chem. Scand.* 11 283 - 290. (1957) .
- 20.-P. Bladon, J. W. Cornforth and (MRS) R. H. Jaeger. *J. Chem. Soc.* 863-871. (1958)

- 21.-Gregor, H. Zdero, C. and Bohlman, F. *Phytochemistry*. **25**. 891. (1986).
- 22.-Romo de Vivar, A; *Productos Naturales de la Flora Mexicana* . Edit. Limusa, México,D. F. (1985).
- 23.-Y.Abe, T. Harukama, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi and T. Toga, *Proc.Japan. Acad.* **30** 116. (1956).
- 24.-Y. Abe, T. Harukama, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi and T. Toga, *J.Am.Chem.Soc.* **78** 1422 (1956).
- 25.-Janot, M. M and Gautier, J. *Bull. Sic. Pharmacol.* **42** 1941 (1935).
26. -Vichoever, A. and Capen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **45** 1941. (1923).
- 27.-Simonsen, J. and Barton, D. H. R. *The Terpenos*. Vol. III, pp 292-295. Cambridge Univ. Pres, London and New York. 1952.
- 28.-Dauden, W. G, Schwarz, J. S. P., Hayes, W. K and Hans, P. D. *J.Am.Chem.Soc.* **82** 2239. (1922).
29. -Goodson, J. A. *Biochem. J.* **16** 489. (1922).
- 30.-Huber, C. P. and Watson, K. J. *J.Chem.Soc.* 2441 (1968).
- 31.- N. Wasada, T. Tsuchiya, and E. Watanabe. *Tetrahedron*. **23** 4623-4634. (1967).
- 32.-S. Wawzonek. *Anal. Chem.* **32** 144R - 158R (1960).
- 33.-Tatsuo, Suzuki and Masahide. Ito, *Chemical. Abstracts.* **57** 9086 (1957).
- 34.-Shu-Hao. T'ien and Tung- Hui. Chou, *Chemical. Abstracts.* **53**. 17228 (1956).
- 35.-G. Dusinsky and Z. Gruntova. *Chemical. Abstracts.* **50**. 16462. (1956).
- 36.-M. Traiter. *Chemical. Abstracts.* **60** 4869. (1962).
- 37.-Zhurinov. M. Zh: Melnikoc, L. M.; Fioshin, M. Y. *Chemical. Abstracts.* **80** 93 (1980).