

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

PREPARACION DE DERIVADOS DE DIFENILETANO,
UTILIZADOS COMO INTERMEDIARIOS, PARA LA
SINTESIS DE AMINOALCOHOLES CON ACTIVIDAD
SOBRE SISTEMA NERVIOSO.

103

T E S I S
Q U E P R E S E N T A
SAMUEL CORONEL NUÑEZ
PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1 9 7 6



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.

CLAS Tesis
AÑO 1946
FECHA 1946
REC M. J. 108



QUÍMICA

JURADO

PRESIDENTE	PROF. OFELIA ESPEJO DE OCHOA
VOCAL	PROF. MARTHA MEDINA JIMENEZ
SECRETARIO	PROF. SOCORRO CHAVEZ DE SOBERON
1er. SUPLENTE	PROF. MARIA LUISA GARCIA PADILLA
2do. SUPLENTE	PROF. RODOLFO RODRIGUEZ CARRANZA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA FACULTAD DE QUIMICA.

SUSTENTANTE SAMUEL CORONEL NUÑEZ

ASESOR DEL TEMA DRA. OFELIA ESPEJO DE OCHOA.

DEDICATORIA

A la memoria de mis padres

A mis hermanos

AGRADECIMIENTO

Familia Núñez Sánchez

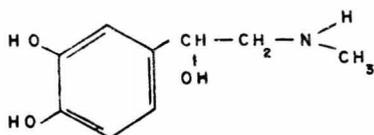
Dra. Ofelia Espejo de O.

Lic. José A. Poncelis Vega

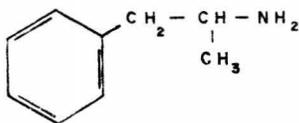
I I N T R O D U C C I O N

Una de las fuentes más importantes en la obtención de nuevos fármacos, se encuentra en la modificación sistemática de estructuras químicas, que se conoce tienen actividad farmacológica.

El presente trabajo tiene como objeto la preparación de intermediarios a partir de los cuales puedan obtenerse compuestos parecidos químicamente a la adrenalina y anfetamina que tienen actividad sobre el sistema nervioso.



Adrenalina



Anfetamina

En las estructuras de adrenalina y anfetamina se pueden hacer modificaciones en (1):

- 1) átomo de carbono α
- 2) átomo de carbono β
- 3) anillo aromático
- y 4) grupo amino

Los intermediarios sintetizados en el presente trabajo sirven para preparar compuestos con modificaciones en el átomo de carbono α , en el anillo aromático, dejando la posibilidad de modificar o no el grupo amino.

II PARTE TEORICA

El Sistema Nervioso es la entidad anatómica y funcional que integra y correlaciona las actividades de las diferentes partes -- del cuerpo. Comprende dos partes fundamentales: 1) sistema nervioso central 2) sistema nervioso periférico.

El sistema nervioso periférico se divide a su vez en: -----
a) sistema somático y b) sistema autónomo.

El sistema nervioso autónomo, que corresponde a la inervación visceral y cuya función es el ajuste del organismo con el medio interno, gobierna la actividad del músculo liso y cardíaco y de las glándulas digestivas, sudoríparas y endocrinas. Desde el -- punto de vista fisiológico el sistema nervioso autónomo consiste -- en dos grandes divisiones: simpático y parasimpático. En general -- estos dos sistemas son fisiológicamente antagónicos, en el sentido de que si uno de ellos estimula cierta función, el otro habitualmente la inhibe; la mayoría de las vísceras están inervadas por -- ambos sistemas y el nivel de actividad en cualquier momento es resultado de la combinación de las dos influencias.

En el sistema nervioso central existen centros coordinados -- de las funciones viscerales, cuyos impulsos actúan sobre las -- células conectoras del sistema autónomo.

Transmisión química de los impulsos nerviosos.

Cuando un impulso nervioso avanzando por un nervio alcanza sus terminaciones , produce una respuesta característica en las -

células efectoras, como secreción glandular, contracción o relajación muscular; ahora bien, la transmisión de dicho impulso desde el nervio a la célula efectora no se realiza directamente sino por intermedio de sustancias denominadas transmisores químicos, esta idea se inicia con el trabajo de Loewi⁽²⁾ que demostró que la estimulación del simpático de un corazón aislado de rana, libera una sustancia que produce en otro corazón efectos similares a la estimulación simpática, como en la amplitud y frecuencia de las contracciones.

Los trabajos de Von Euler (1948), estudiando extractos de nervios simpáticos y distintos órganos, mediante reacciones químicas y respuestas farmacológicas, llevaron a la conclusión de que existen dos transmisores químicos en las terminaciones de las fibras nerviosas posganglionares simpáticas; la noradrenalina y la adrenalina.

La noradrenalina y la adrenalina se forman en la médula suprarrenal y en las células nerviosas cuyas fibras liberan en sus terminaciones estas sustancias, por transformación del aminoácido-tirosina. Se cree que una enzima, la aminooxidasa destruye a ambos transmisores químicos simpáticos.

Después de establecer que la adrenalina y noradrenalina son los transmisores químicos en las uniones adrenérgicas, se han sintetizado y estudiado un gran número de estructuras químicas similares, principalmente feniletilaminas con el doble fin de encontrar-

nuevos agentes terapéuticos y el de elucidar el mecanismo de su acción.

Cuando se estimulan las terminaciones adrenérgicas directamente o por acción de algún fármaco, el transmisor produce un efecto característico sobre la célula efectora, este efecto es controlado por la combinación del transmisor con una célula o tejido receptor. Se propone que el receptor adrenérgico es el sitio molecular específico de las células efectoras, con el cual las moléculas de agentes adrenérgicos reaccionan para dar la respuesta característica de la célula. Aunque se han hecho muchos trabajos sobre los aspectos bioquímicos de receptores adrenérgicos, su aislamiento no se ha logrado. La mayor parte de los conocimientos ha resultado de estudios indirectos: por las respuestas a sustancias químicas relacionadas pero estructuralmente diferentes o por comparar las respuestas a agentes bloqueadores específicos.

Sitios y mecanismos de acción. Receptores α y receptores β .

Uno de los factores más importantes que determinan los efectos de un fármaco simpaticomimético, es que en principio hay cuando menos dos tipos de sitios receptores con los que puede reaccionar para despertar una respuesta en las células efectoras simpáticas. Ahlquist⁽³⁾ (1948) clasificó estos sitios receptores como α y β según sus respuestas a seis aminas simpaticomiméticas. En términos generales los receptores α están asociados, -

la mayoría de las veces, a respuestas excitatorias y los receptores β están asociados predominantemente con respuestas inhibitorias. Ahlquist basó su razonamiento sobre la potencia relativa de una serie de seis aminas simpaticomiméticas, incluyendo D - norepinefrina D y D L epinefrina y DL - N isopropilnorepinefrina.

Las bases de la clasificación de receptores adrenérgicos, se vieron aumentadas con el estudio de agentes adrenérgicos antagonistas. Los bloqueadores adrenérgicos más comunes tales como dibenamina o fentolamina (2 - [N (3 hidroxifenil) - N - (4 toall)] aminometilimidazolina bloquean la mayor parte de respuestas excitatorias y en general no bloquean respuestas inhibitorias. En contraste agentes tales como dicloroisoproterenol y pronetalol bloquean las respuestas inhibitorias pero no afectan las respuestas excitatorias. De igual importancia es el hecho de que el uso selectivo de esos agentes bloqueadores adrenérgicos pueden servir para demostrar la existencia de receptores α y β dentro del mismo tejido. El bloqueo de receptores α en otros tejidos puede causar el enmascaramiento de los receptores β y la conversión de efectos, de estimulante a relajante y esto es acompañado por una inversión en el orden de potencia de norepinefrina, epinefrina y N- isopropilnorepinefrina.

Las células efectoras simpáticas pueden tener receptores α , β o ambas clases. En general en las células de un órgano con inervación simpática, predominan los receptores de uno de los tipos-

aunque hay una proporción pequeña de los receptores del otro tipo.

Se puede tener una idea de la respuesta a fármacos simpaticomiméticos si se conoce su selectividad para reaccionar con los receptores α ó β , sin embargo con frecuencia no es posible predecir la intensidad de acción de una amina en un órgano aunque se conozca su acción en el mismo grupo de receptores en un tejido diferente.

La mayor parte de las acciones de los simpaticomiméticos pueden agruparse en cinco grandes tipos: 1) acción excitadora periférica, en ciertas formas de músculo liso, como la de los vasos sanguíneos de la piel y las mucosas y en la secreción de las glándulas salivales, 2) acción inhibidora periférica en otras formas de musculatura lisa como la del intestino, el árbol bronquial y los vasos sanguíneos que irrigan los músculos esqueléticos; 3) acción excitadora cardíaca que aumenta la frecuencia del corazón y la fuerza con que se contrae; 4) acciones metabólicas, como aumento de la glucogenólisis en el hígado y en los músculos y liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y 5) acciones excitadoras en el sistema nervioso central, como estimulación respiratoria, con algunos fármacos, intensificación del estado de vigilia y disminución del apetito. No todos los simpaticomiméticos ejercen las acciones mencionadas en el mismo grado. Así, las dosis de adrenalina y noradrenalina que producen un aumento igual de la presión arterial tienen efectos diferentes en la musculatura bronquial, la ---

frecuencia cardiaca y almacenamiento de glucógeno. Sin embargo tales diferencias de acción de las aminas simpaticomiméticas son en gran parte solo cuantitativas ya que cada fármaco tiene la mayor parte de las propiedades características.

Relación estructura- actividad de las aminas simpaticomiméticas.

La β feniletilamina puede considerarse como el compuesto -- primitivo de las aminas simpaticomiméticas, formado por un anillo bencénico y una porción alifática, la etilamina. La estructura permite efectuar sustituciones en el anillo aromático, en los átomos de carbono α y β y el grupo amino terminal para producir una --- gran variedad de compuestos con actividad simpaticomimética.

Separación del anillo aromático y el grupo amino.

Los compuestos de mayor actividad simpaticomimética son aqué llos en los que el anillo y el grupo amino están separados por dos átomos de carbono. Esta regla es válida con pocas excepciones ---- cualquiera que sea el tipo de sustituyentes en la cadena, en el -- anillo o en el grupo amino y se aplica a todos los tipos de acción.

Sustitución en el grupo amino.

Las consecuencias de la sustitución en el grupo amino se -- aprecian mejor en las acciones de las catecolaminas sobre los receptores α y β . La sustitución de un alquilo en el grupo ami

no tiene un efecto muy señalado. Al aumentar el tamaño del alquilo aumenta la actividad en los receptores β . La noradrenalina tiene, en general una actividad β un tanto débil; esta actividad es aumentada en la adrenalina por la adición del metilo y es máxima en el isoproterenol por la introducción del isopropilo. Al introducir un alquilo en el grupo amino se modifica también la actividad de los receptores α . En general, cuanto mayor es la sustitución en el grupo amino, mayor es la selectividad para la actividad.

Sustitución en el grupo aromático.

La actividad máxima α y β depende de que haya grupos -OH en las posiciones 3 y 4. Cuando faltan uno ó ambos grupos, la potencia global disminuye y se reduce principalmente la actividad β .

Las aminas no catecólicas que carecen de ambos grupos -OH en el anillo producen mayor estimulación en el Sistema Nervioso Central que la adrenalina cuando se administra en dosis no tóxicas, la efedrina, la anfetamina y la metafetamina son poderosos estimulantes centrales.

Cuando se han introducido grupos distintos del -OH en el anillo aromático, En general, disminuyen la potencia del fármaco sobre los receptores α la actividad es mínima en los receptores β .

Sustitución en el átomo de carbono β .

Esta sustitución bloquea la oxidación por la monoaminooxi--

dasa, lo que prolonga mucho la acción de las aminas no catecólicas.

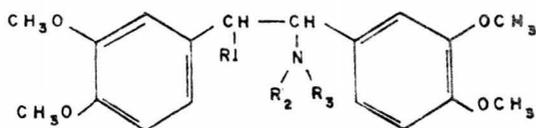
La sustitución de un grupo $-OH$ en el C_β generalmente disminuye la acción estimulante en el sistema nervioso central y aumenta la actividad α y la β . Así, la efedrina es un estimulante central menos potente que la metanfetamina pero es más eficaz para dilatar los bronquiolos y aumentar la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.

Efectos de aminas simpaticomiméticas sobre el sistema nervioso central.

La presencia de norepinefrina, dopamina y 5 hidroxitriptamina en sistema nervioso central es conocida, aunque el papel preciso de esas aminas aún no es claro, la administración periférica de aminas simpaticomiméticas con pocas excepciones generalmente no producen efectos centrales. Entre las excepciones están anfetamina y metanfetamina, hidroxianfetamina y efedrina. Los más activos anfetamina y metanfetamina tienen acción analéptica, excitación central y estimulación del centro respiratorio.

Discusión química.

Para la obtención del tipo de compuestos mencionados en el capítulo I, de fórmula general:



Se partió del 3,4 dimetoxibenzaldehído (veratraldehído). La forma más común de obtener derivados de difeniletano, es la condensación de aldehídos en presencia de cianuros como catalizador, conocida como condensación benzoínica. En el caso presente debido a que los grupos que se desean introducir como sustituyentes en el anillo aromático son grupos metoxi, los rendimientos de esta reacción utilizando 3,4 dimetoxibenzaldehído como materia prima, son bajos (5) por lo que se decidió seguir un camino alternativo que consiste en hacer una reducción electrolítica por el procedimiento reportado por J. Dewar y J. Cref (6) para obtener la 3,4,3',4' tetrametoxihidrobenzoína (II A). En esta reacción se producen dos compuestos, uno de ellos que funde a 210°C caracterizado como forma meso (7) y el otro a 167°C que es la mezcla racémica, ambos compuestos fueron utilizados para la reacción siguiente.

La hidroveratoína (II A) en sus dos formas fue oxidada con acetato cúprico a 3,4,3',4' tetrametoxibencilo (III A) (5), la reacción se lleva a cabo fácilmente y se obtiene un producto en buen rendimiento y razonablemente puro, dado que el compuesto es simétrico presenta en RMN una sola señal a 3.9 ppm. correspondiente a los cuatro grupos metoxi, en tanto que el espectro de IR muestra una banda intensa a 1625 cm^{-1} debida al grupo carbonilo y desaparecen las señales de oxidrilo.

El compuesto II A pudo también ser obtenido a partir de 3,4 dimetoxi 4 hidroxibenzaldehído (vainillina) que por condensación electrolítica (8) da lugar a 3,3' dimetoxi 4,4' dehidroxihidroben

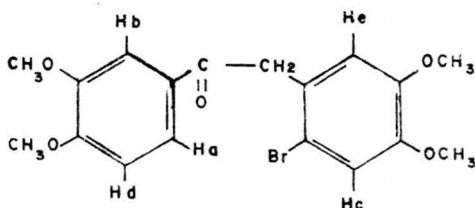
zoína (II B). El compuesto II B fue metilado con sulfato de dimetilo, (9) para dar 3,4,3',4' tetrametoxibencilo que fue comparado con el producto obtenido de la oxidación de 3,4,3',4' tetrametoxibencilo -- que fue comparado con el producto obtenido de la oxidación con acetato cúprico de 3,4,3',4' tetrametoxihidrobenczoína (II A).

El 3,4,3',4' tetrametoxibencilo (III A) se redujo de dos formas diferentes (10) para obtener la 3,4,3',4' tetrametoxidesoxibenczoína (IV A), por un lado con polvo de Zn en ácido acético y por el otro con Sn (granalla), sulfato cúprico y HCl, en ambos casos se obtienen rendimientos superiores al 70 % sin embargo en el primer caso el producto resultante es más puro. El espectro de RMN muestra una señal simple a 4.16 ppm correspondiente al metileno.

La bromación del metileno en posición α al grupo carbonilo -- del compuesto IV A se intentó inicialmente con CuBr_2 (11) sin embargo este compuesto reacciona rápidamente dando diferentes productos -- por lo que se recurrió entonces al método reportado por Kubiczek (5) con Br_2 y tetracloruro de carbono a -7°C en presencia de luz. En estas condiciones se obtuvo un producto con p.f. 169°C reportado como α -Br 3,4,3',4' tetrametoxidesoxibenczoína, sin embargo los datos que se obtienen del espectro de RMN no corresponden a dicho compuesto: A 4.27 se observa una señal que integra para 2H que corresponde al metileno en posición α al grupo carbonilo, en el caso de haber sido halogenado, el metino debería estar desplazado considerablemente a campo más bajo debido a la acción del Br (12) y su integración debería corresponder a 1H.

La multiplicidad que se obtiene para la fracción aromática, -- consiste de las siguientes señales: para H_a doblete de dobletes cen-

trado a 7.6 y $J_{\text{orto}} = 8$ $J_{\text{meta}} = 2$; Hb señal doble centrado a 7,48 -
 y $J_{\text{meta}} = 2$, $J_{\text{para}} = 0$; Hc $\delta = 6.97$ $J_{\text{para}} = 0$; Hd $\delta = 6.81$ $J_{\text{orto}} =$
 8 $J_{\text{para}} = 0$; He $\delta = 6.6$ $J_{\text{para}} = 0$ de acuerdo con estos datos -
 al compuesto obtenido se le asignó la estructura VI A.



En este compuesto la activación proporcionada por los grupos -
 metoxilo se ve disminuída en un caso por la presencia del grupo car-
 bonilo y en el otro por el efecto desactivante del Br, en tales con-
 diciones este compuesto sí pudo ser halogenado en la posición α al
 carbonilo utilizando CuBr_2 en cloroformo - acetato de etilo dando el
 compuesto α bromo α -(2' bromo 4',5' dimetoxifenil) 3,4, dimetoxia-
 cetofenona, (VII A) con un punto de fusión de 210°C y rendimiento --
 aproximado de 80%. En el espectro de RMN se conservan las mismas po-
 siciones para las señales de los protones Ha, Hb, Hc, y Hd. Las dos-
 señales simples con $\delta = 6.87$ y $\delta = 6.95$ corresponden, una al pro-
 tón alifático y la otra al protón He.

Se intentó hacer la sustitución del bromo alifático por grupos
 amino, utilizando inicialmente el método de tubo cerrado a presión -
 y temperatura elevada que en otros casos había sido satisfactorio --
 (13). En estas condiciones aunque se obtuvo el compuesto esperado, -

en base a su espectro de RMN, por cromatografía en placa fina se encontró que el producto era muy impuro e imposible de purificar. En los siguientes intentos se modificó la temperatura, el tiempo de reacción y el disolvente, obteniéndose los productos más puros cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante cinco días, especialmente con dietilamina y piperidina, aunque en ningún caso se lograron obtener productos puros y su identificación se realizó básicamente por sus espectros de RMN, donde aparecen las señales correspondientes al grupo amino y el metino se encuentra desplazado a campo más alto $\delta = 5.4$, debido a la sustitución del Br por el grupo amino.

Otro procedimiento seguido en este trabajo fue la reducción de 3,4,3',4' tetrametoxibencilo con Zn y ácido acético a reflujo durante 45 minutos para obtener 3,4,3',4' tetrametoxibenzoína --- (IX A), que fue identificada por su espectro de IR que muestra -- una señal a 3425 cm^{-1} correspondiente al grupo -OH y por su espectro de RMN que muestra señales simples $\delta = 3.67$ y $\delta = 3.7$ correspondientes a los grupos metoxi, una señal simple $\delta = 4.33$ para el grupo hidroxilo, señal simple $\delta = 5.67$ correspondiente al metino y los 6 H aromáticos presentan una señal múltiple entre -- 6.44 y 7.46. Este producto se oxida fácilmente al aire dando la -- dicetona correspondiente de color amarillo, por lo que se hace -- reaccionar inmediatamente con cloruro de tionilo para obtener la -- α cloro 3,4,3',4' tetrametoxibenzoína (X A), identificada tam

bién por sus espectros de RMN y de IR, en este último la banda de -OH a 3425 cm^{-1} desaparece. Este producto sin purificar se empleó para la obtención de ~~α~~ dietilamino- ~~α~~ - (3',4' dimetoxifenil) -- 3,4 dimetoxiacetofenona (XI A) que fue caracterizada por RMN pero que no pudo ser obtenido en forma pura en cantidad apreciable.

III PARTE PRACTICA

PUNTOS DE FUSION

Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato Fisher -- Johns (las lecturas se dan en grados centígrados).

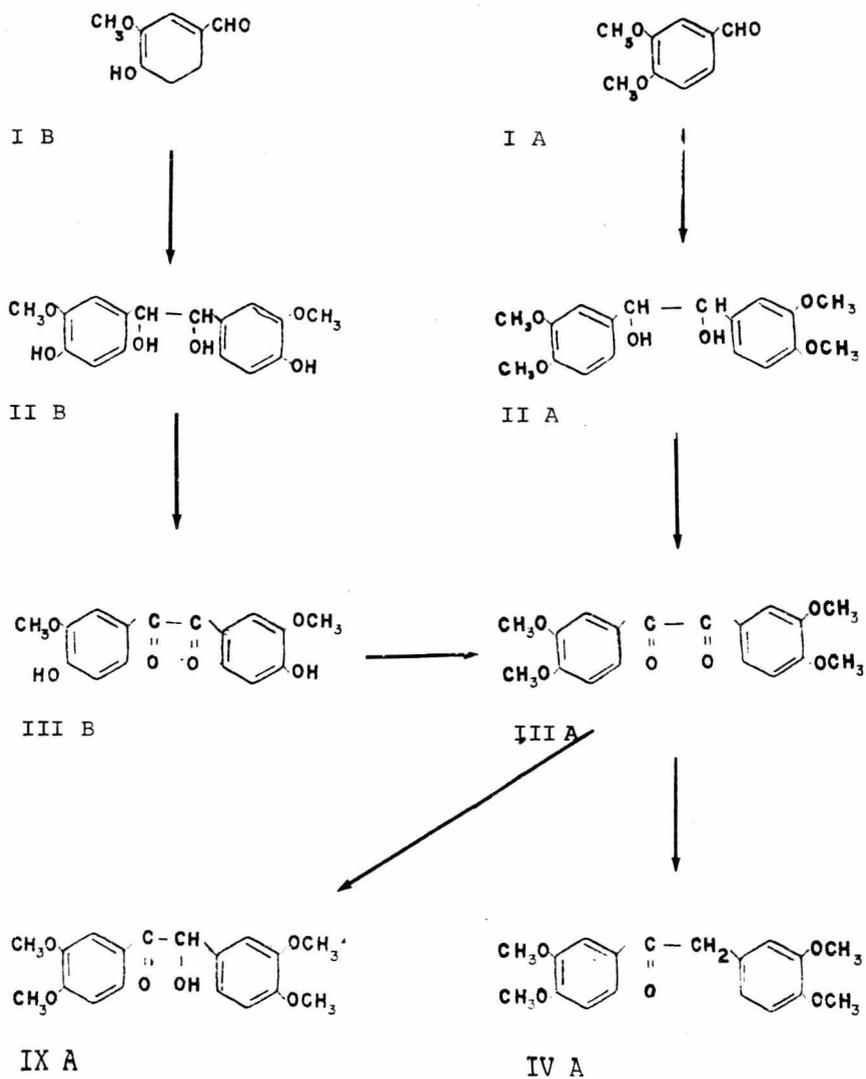
INFRARROJO

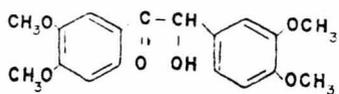
Los espectros de IR se determinaron en un Espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 337, utilizando pastilla de bromuro de potasio y aire como referencia. (Los valores se reportan en cm^{-1}).

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

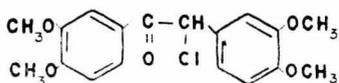
Los espectros de RMN se determinaron a 60 MHz en un aparato Varian modelo A- 60A utilizando cloroformo deuterado, como disolvente y tetra-metil-silano (T.M.S.) como referencia interna. (Los valores se reportan en partes por millón p.p.m.).

ESQUEMA DE REACCIONES

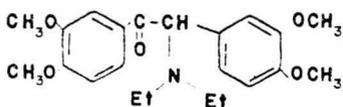




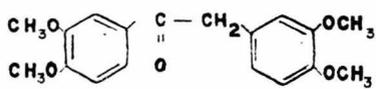
IX A



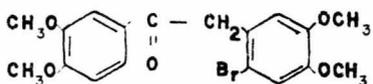
X A



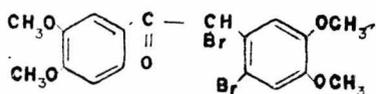
XI A



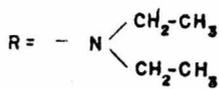
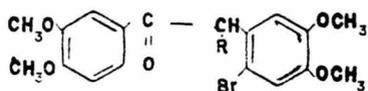
IV A



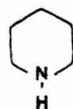
V A



VI A



VII A



VIII A

Preparación de 3,4,3',4' tetrametoxihidrobenzoína (II A).

50 gr. (0.301 moles) de 3,4, dimetoxibenzaldehído se disolvieron en 500 ml. de etanol, se le adicionaron 480 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 12% y se pusieron en un aparato de electrólisis, formado por un vaso de precipitados de 3 lt., un vaso poroso y electrodos circulares de plomo. En el vaso poroso se pusieron aproximadamente 300 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 6% y la solución de 3,4, dimetoxibenzaldehído en el de precipitados. Se mantuvo una corriente de 7 amperes durante 8 horas. En el catolito se obtuvieron 3.2 gr. de un precipitado A que se filtró, dando un sólido de p.f. 207°- 209°C correspondiente a la forma meso. El líquido filtrado fue diluído con agua dando, después de enfriar, 15 gr. de un precipitado B con un p.f. de 164° - 167°C que corresponde a la mezcla racémica, después de filtrar nuevamente, el líquido filtrado se extrajo con acetato de etilo obteniéndose 1.7 gr. de producto con p.f. 164°- 167°C Rendimiento total: 19.9 gr. (39.8 %).

Cromatografía.- Sistema de disolventes: hexano - acetato de etilo 50 : 50.

El espectro de IR del racemato (Espectro No. 1) presenta:- una banda agua a 3490 cm^{-1} correspondiente a 1,2 dioles, una banda de 1265 y otra de 1030 cm^{-1} originada por la unión C-O, banda a 2830 cm^{-1} característica de $-\text{OCH}_3$, banda de 1460 cm^{-1} características de compuestos aromáticos.

Preparación de 3, 4, 3', 4' tetrametoxibencilo (III A).

Procedimiento A.

Una mezcla de 1 gr. (3.01 mmoles) de II A, 1.5 gr. de acetato cúprico monohidratado, 30 ml. de ácido acético y 6 ml. de agua, se calentó a reflujo durante 7 horas con agitación vigorosa, después de este tiempo se formó un sólido rojo (Cu_2O) que se filtró y se lavó varias veces con ácido acético caliente. La solución filtrada se dejó enfriar obteniéndose 0.87 gr. (87.5 %) de un sólido amarillo con p.f. 225°- 227°C. Al recrystalizar de ácido acético se obtuvieron 0.745 gr. (75%) en forma de agujas amarillas que funden a 230°- 231°C.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: hexano - acetato de etilo 50 : 50.

El espectro de IR (espectro No. 2) conserva las bandas del espectro No. 1, desaparece la banda de 3490 cm^{-1} y aparece una banda de 1675 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo.

El espectro de RMN (espectro No. 1) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.93	simple	12	- OCH_3
6.79 - 7.53	múltiple	6	H aromáticos

Preparación de 3, 4, 3', 4', tetrametoxibencilo (III A).

Procedimiento B.

1.5 gr. (4.96 mmoles) de 3,3' dimetoxi-4,4' dihidroxibencilo se disolvieron en 8 ml. de una solución al 5% de hidróxido de sodio, con agitación vigorosa, a la mezcla se le adicionaron 0.95 ml. (10 mmoles) de sulfato de dimetilo en el transcurso de 15 minutos, terminada la adición de sulfato de dimetilo, se agregaron 10 ml. - más de agua. Se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de -- reacción se enfrió en un baño de hielo obteniéndose un precipitado amarillo muy fino, se filtró y se lavó con agua y después de re--- cristalizar de ácido acético se obtuvieron 742 mg. (47%) de un pro ducto que funde a 230°- 232°C y fue comparado con el 3,4,3',4' --- tetrametoxibencilo que se preparó a partir de 3, 4, 3', 4' tetrame toxihidrobenzoína, (espectro No. 2 de IR).

Preparación de 3, 4, 3', 4' tetrametoxidesoxibenzoína (IV A).

1 gr. (3.0 mmoles) de III A, se suspendió en una mezcla de --- 20 ml. de metanol, 7.5 ml. de ácido acético y 3 ml de agua, se ca-- lentó a reflujo con agitación, después de 10 minutos la solución se decolora. Se continuó el calentamiento durante 3 horas más, en el - transcurso de este tiempo se agregaron 2 gr. de Zn en polvo, en pe-- queñas porciones.

La mezcla de reacción se filtró lavando varias veces con me-- tanol caliente. Se destilaron 20 ml. de disolvente y se adicionaron 20 ml. de agua obteniéndose 0.738 gr. (77%) de un sólido blanco --- que fundió a 103°- 105°C. Recristalizado de etanol dio un p.f. ---- 105°- 106°C 0.601 gr. (63%).

Cromatografía.- Sistema de disolventes: acetato de etilo - - hexano 60 : 40.

El espectro de IR (espectro No. 3) presenta: banda de carbo-- nilo a 1685 cm^{-1} y aparece una banda pequeña a 1475 cm^{-1} correspon-- diente al grupo $-\text{CH}_2-$.

El espectro de RMN (espectro No. 2) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.83	simple	6	$-\text{OCH}_3$
3.93	simple	6	OCH_3
4.14	simple	2	$-\text{CH}_2$
6.77 - 7.8	múltiple	6	H aromáticos

Preparación de 2' bromo, 3, 4, 4', 5' tetrametoxidesoxiben--
zoína (V A).

1.264 gr. (4 mmoles) de IV A, se disuelven en 60 ml. de clo-
roformo enfriando a -7°C , a esta mezcla se le adicionaron 0.21 ml.
de Br_2 (4.1 mmoles), disuelto en 12 ml. de cloroformo previamente
enfriado a -7°C , en presencia de 3 lámparas de 200 watts colocadas
a una distancia de 20 cm.

Se dejó reaccionar durante 15 minutos. Se separó el matraz -
del baño frío y se evaporó el disolvente a temperatura ambiente y-
presión reducida, obteniéndose 1.453 gr. (92%) de un sólido blanco
que funde a 162° - 165°C . Se cristalizó de acetona p.f. 173° - 174°C .
Rendimiento: 1.311 gr. (81%).

Cromatografía.- Sistema de disolventes: acetato de etilo ---
hexano 80 : 20.

El espectro de IR (espectro No. 4) presenta: la banda de car-
bonilo se encuentra a 1675 cm^{-1} y se conserva la banda de metileno
a 1475 cm^{-1} .

El espectro de RMN (espectro No. 3) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de Protones	grupo
3.83	simple	3	- OCH_3
3.86	simple	3	- OCH_3
3.93	simple	6	- OCH_3

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
4.31	simple	2	- CH ₂
6.7 - 7.7	múltiple	5	H aromáticos

(cuya significación se-
discute en la parte --
teórica).

Preparación de α bromo- α 2' bromo 3,4,4',5' tetrametoxi benzoína ó α Bromo- α (2' Bromo- 4', 5'- dimetoxifenil)-3,4 dimetoxiacetofenona (VI A).

En un matraz de 50 ml., se colocan 1.282 gr. (5.8 mmoles) - de CuBr_2 suspendidos en 10 ml. de acetato de etilo, se calienta - a reflujo con agitación vigorosa durante 5 minutos, al término -- de los cuales se adicionan 1.185 (3 mmoles) de V A, disueltos en 10 ml. de cloroformo, se continúa el reflujo durante 2 horas 30 - minutos. La mezcla de reacción pasa de un color verde obscuro ini - cial a un color ámbar y se deposita en el fondo del matraz un sólido blanco (CuBr). Se filtra el bromuro cuproso y se lava varias veces con acetato de etilo. Se evapora el disolvente a presión -- reducida, dando 1.265 gr. (89%) de un producto ligeramente café - que cristalizado de hexano funde a 210° - 211°C . Rendimiento: ---- 1.095 gr. (77%).

Cromatografía.- Sistema de disolventes: acetato de etilo -- hexano 75 : 25 y benceno - cloroformo 60 : 40.

En el espectro de IR (espectro No. 5) desaparece la banda-- de $-\text{CH}_2$ a 1475 cm^{-1} .

El espectro de RMN (espectro No. 4) presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.83	simple	3	- OCH_3
3.86	simple	3	- OCH_3

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.93	simple	6	- OCH ₃
6.76	simple	1	- C-H
6.7 - 7.8	múltiple	5	H aromáticos (cuya significacion se- discute en la parte -- teórica)

Intento de preparación de ∞ dietilamino - ∞ -2' bromo 3,4, 4',5' tetrametoxidesoxibenzoína ó ∞ dietilamino- ∞ - (2' bromo- 4',5' dimetoxifenil) 3,4 dimetoxiacetofenona, VII A.

A 1.32 gr. (3 mmoles), de VI A disueltos en 10 ml. de etanol, se le adicionaron 6 ml. (59 mmoles), de dietilamina y se calentó a reflujo durante 12 horas. Se evaporó a sequedad a presión reducida, el residuo fue tratado con una solución de carbonato de sodio al 10%, se hizo una extracción con éter etílico, se evaporó nuevamente a sequedad, obteniéndose 750 mg. de un producto que no se pudo recristalizar y que fue identificado como ∞ dietilamino - ∞ - (2' bromo 4', 5' dimetoxifenil) 3,4 dimetoxiacetofenona, en base a su espectro de RMN.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: benceno-acetato de etilo 80 : 20.

El espectro de RMN presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.96	triple	6	- CH ₃
2.67	cuádruple	4	- CH ₂
3.7	simple	6	- OCH ₃
3.83	simple	3	- OCH ₃
3.86	simple	3	- OCH ₃
5.56	simple	1	- CH
6.7-7.76	múltiple	5	H aromáticos

Intento de preparación de α -piperidin- α -2' Bromo 3, -- 4, 4', 5' tetrametoxidesoxibenzoína ó α -piperidin- α - (2' Bromo 4', 5' dimetoxifenil) 3,4 dimetoxiacetofenona VIII A.

A 2.37 gr. (5 mmoles) de VI A, disueltos en 10 ml. de benceno se le adicionaron 10 ml. de piperidina (98 mmoles) previamente destilada, la mezcla se mantuvo con agitación y a temperatura ambiente durante 5 días siguiendo el curso de la reacción por placa cromatográfica hasta que el derivado bromado inicial desaparece.- Se evaporó el disolvente y el exceso de amina a presión reducida, el residuo fue tratado con una solución de carbonato de sodio al 10%. Se extrajo con éter etílico y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1.6 gr. de un producto que fue identificado como α -piperidin - α - (2' Bromo, 4', 5', dimetoxifenil) 3,4 dimetoxiacetofeona en base a su espectro de RMN.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: acetato de etilo -- tetracloruro de carbono 66 : 33.

El espectro de RMN presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
1.6	ancha	6	4 H y 2 H
2.53	ancha	4	4 H
5.37	simple	1	C-H
6.7 - 7.9	múltiple	5	H aromáticos

Preparación de 3, 4, 3', 4' tetrametoxibenzoína IX A.

2 gr. (6.06 mmoles) de 3,3',4,4' tetrametoxibencilo se suspendieron en 20 ml de etanol y 1.25 ml. de ácido acético, se calentó a reflujo, se le adicionaron 500 mg. de Zn. finalmente pulverizado y se continuó el reflujo durante 30 minutos. Se filtró el zinc lavándolo varias veces con etanol, se evaporó el disolvente a presión reducida dando un aceite amarillo oscuro mezclado con un sólido cristalino (acetato de zinc), se hizo una extracción con benceno evaporándolo posteriormente y se obtuvieron 1.8-gr. de un producto amarillo fácilmente oxidable, que por espectroscopía correspondió a 3,3', 4, 4' tetrametoxibenzoína.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: hexano - acetato de etilo 50 : 50.

El espectro de IR (espectro No. 6) conserva las bandas del espectro No. 2 (compuesto III A) y aparece una banda nueva a 3420 cm^{-1} .

Es espectro de RMN presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.67	simple	6	- OCH ₃
3.7	simple	6	- OCH ₃
4.33	simple	1	- OH
5.67	simple	1	- CH
6.44 - 7.46	múltiple	6	H aromáticos

Preparación de α dietilamino- ϕ - (3',4' dimetoxifenil) --
3, 4, dimetoxiacetofenona, XI A.

1.8 gr. (5.42 mmoles) de 3, 3', 4, 4' tetrametoxibenzoína -- se disolvieron en 15 ml. de tetracloruro de carbono, se le adicionaron 0.8 ml. (11 mmoles) de cloruro de tionilo en 4 ml. de tetracloruro de carbono calentando a reflujo durante 3 horas, se evaporó el disolvente y se obtuvo un producto amarillo (X A) (Espectro de IR No. 7). que fue tratado con 12 ml. (118 mmoles) de dietilamina y se puso a reaccionar en tubo sellado, en horno de Carius a -- 120°C durante 8 horas. Se adicionaron 20 ml. de HCl al 5% y se lavó varias veces con benceno, la fase acuosa se alcalinizó con hidróxido de sodio al 10% haciéndose una extracción con éter etílico. Se evaporó el solvente y el residuo obtenido de color café oscuro, se disolvió en etanol y se trató con carbón activado, se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida dando 860 mg. de un producto que no se pudo recristalizar y se identificó por su espectro de RMN.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: acetato de etilo-tetracloruro de carbono 60 : 40.

El espectro de RMN presenta:

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
0.93	triple	6	- CH ₃
2.65	cuádruple	4	- CH ₂

δ (ppm)	señal	No. de protones	grupo
3.75	simple	3	- OCH ₃
3.78	simple	3	- OCH ₃
3.816	simple	6	- OCH ₃
5.23	simple	1	- CH
6.6 - 7.8	-	6	H aromáticos

Preparación de 3, 3', dimetoxi 4, 4' dihidroxihidrobenzoína-
II B.

100 gr. (0.74 mmoles) de 3 metoxi-4 hidroxibenzaldehído se disolvieron en 1500 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 12% y se pusieron en un aparato de electrólisis, descrito anteriormente. Se pusieron en el vaso poroso aproximadamente 400 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 6% y la solución de 3 metoxi 4 hidroxibenzaldehído en el vaso de precipitados y se mantuvo una corriente de 3.6 amperes durante 8 horas. El catolito fue filtrado y acidificado con ácido clorhídrico, precipitando 69 gr. (69%) de un sólido blanco que fundió a 225°- 227°C.

Recristalizado de metanol dio 59.6 gr. (59.6%) con p.f. de 232°- 233°C.

Cromatografía.- Sistema de disolventes: hexano - acetato de etilo 50 : 50.

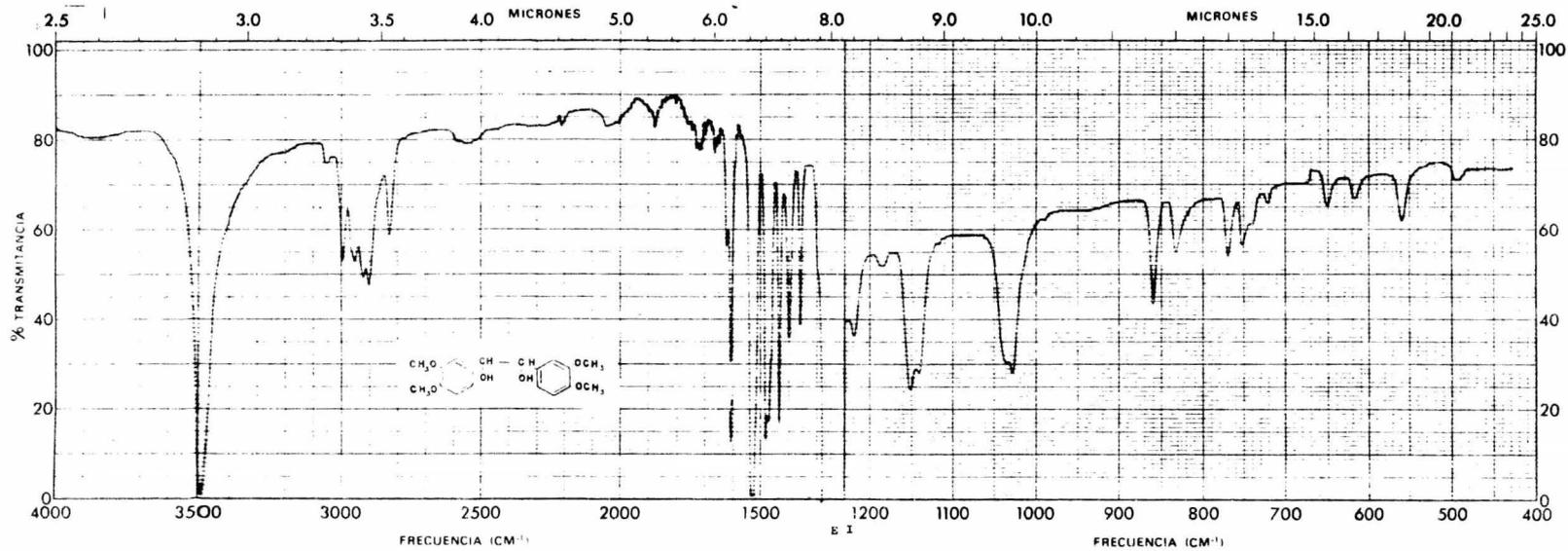
El espectro de IR (espectro No. 8) presenta una banda ancha centrada aproximadamente a 3300 cm^{-1} correspondiente a 1.2 dioles y a -OH fenólico, una banda a 1265 y otra 1030 cm^{-1} originada por la unión c-o, banda a 2830 cm^{-1} característica de - OCH₃, varias bandas entre $2950 - 3000\text{ cm}^{-1}$ características de compuestos aromáticos.

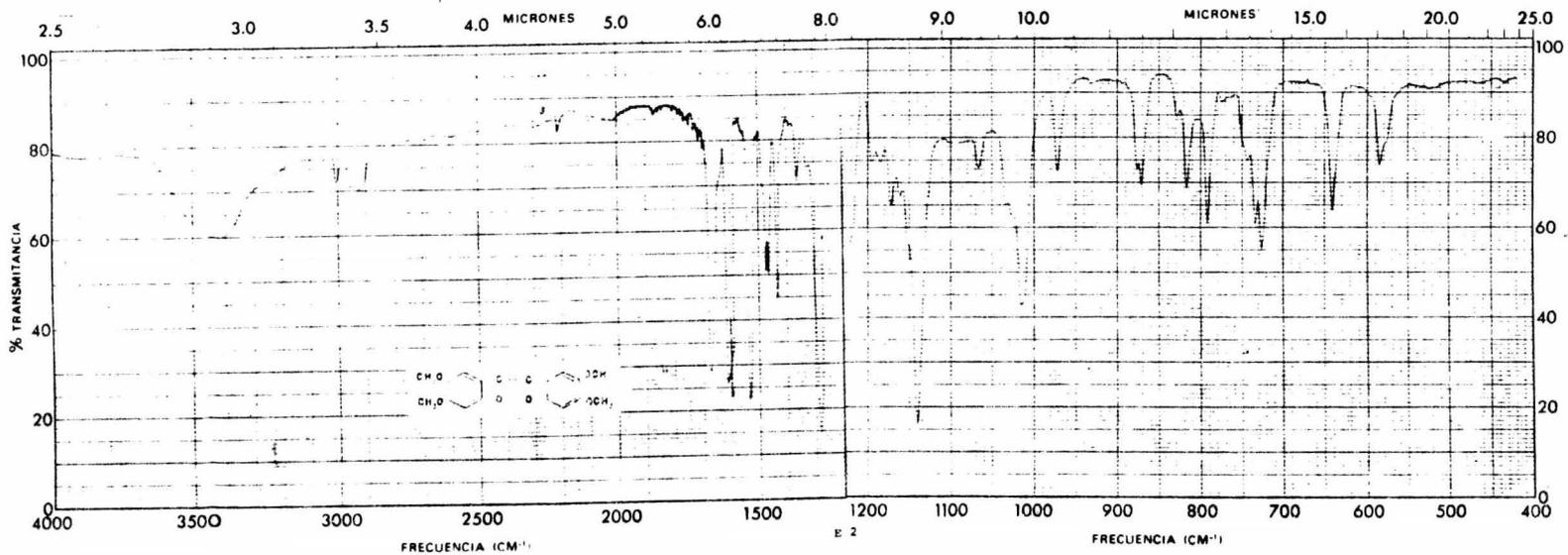
Preparación de 3,3' dimetoxi 4, 4' dihidroxibencilo III B.

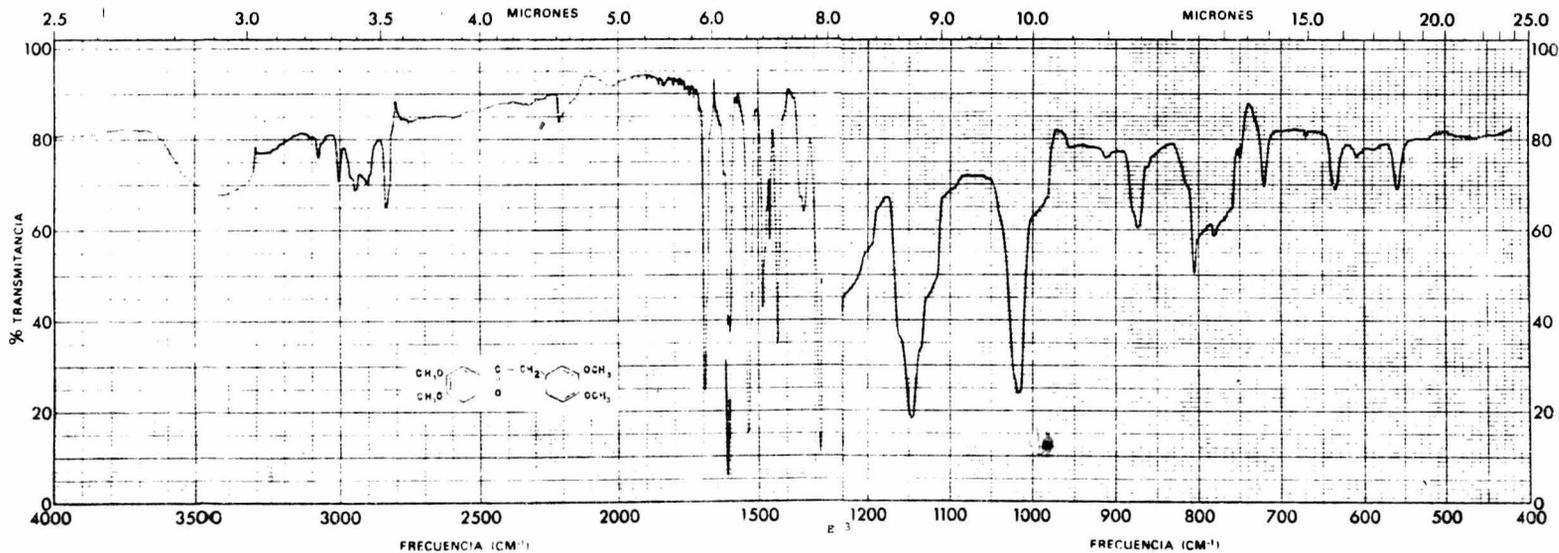
Una mezcla de 10 gr. (38 mmoles) de 3,3' dimetoxi 4,4' dihidroxihidrobenzoína, 15 gr. de acetato cúprico monohidratado, 250 - ml. de ácido acético glacial y 40 ml. de agua, se calentó a reflujo durante 6 horas con agitación vigorosa. Se formó un sólido rojo (Cu_2O), que se filtró en caliente. El filtrado se enfrió y se obtuvieron 8.092 gr. (82%) de un sólido amarillo insoluble en casi todos los disolventes orgánicos, que fundió a $224^\circ - 228^\circ\text{C}$. Al re-cristalizar de ácido acético se obtuvieron 7.105 gr. (72%) en forma de agujas amarillas y con un p.f. de $232^\circ - 234^\circ\text{C}$.

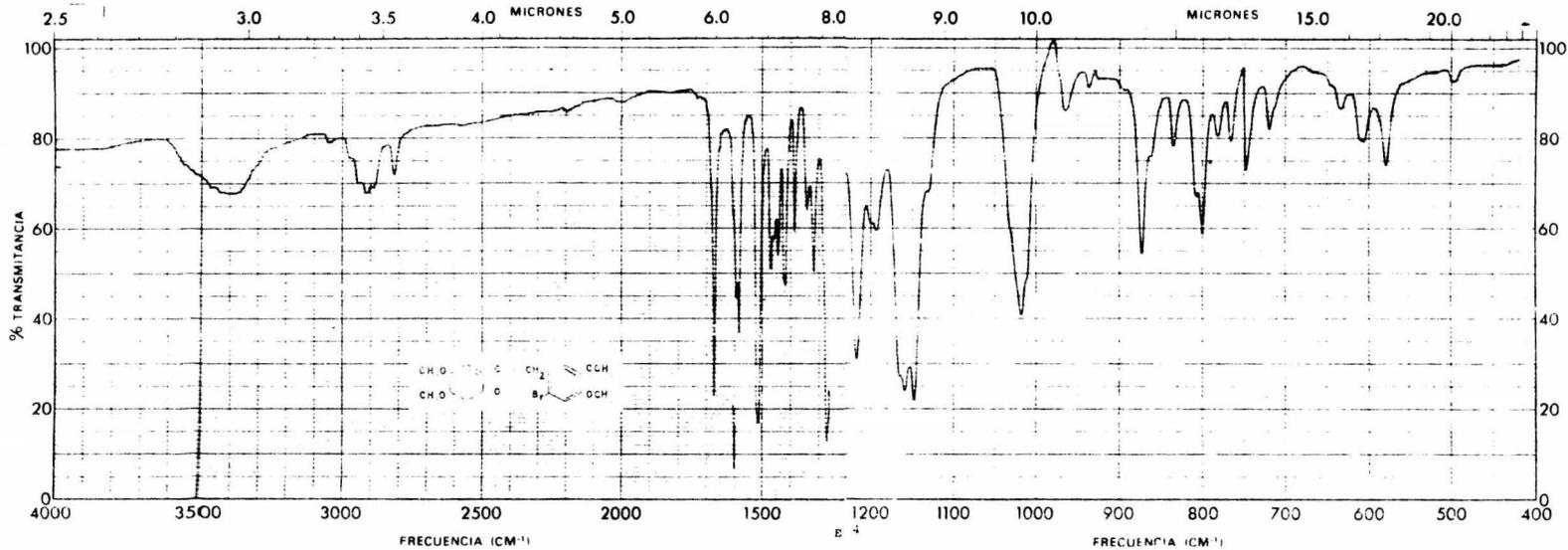
Cromatografía.- Sistema de disolventes: hexano - acetato de etilo 50 : 50.

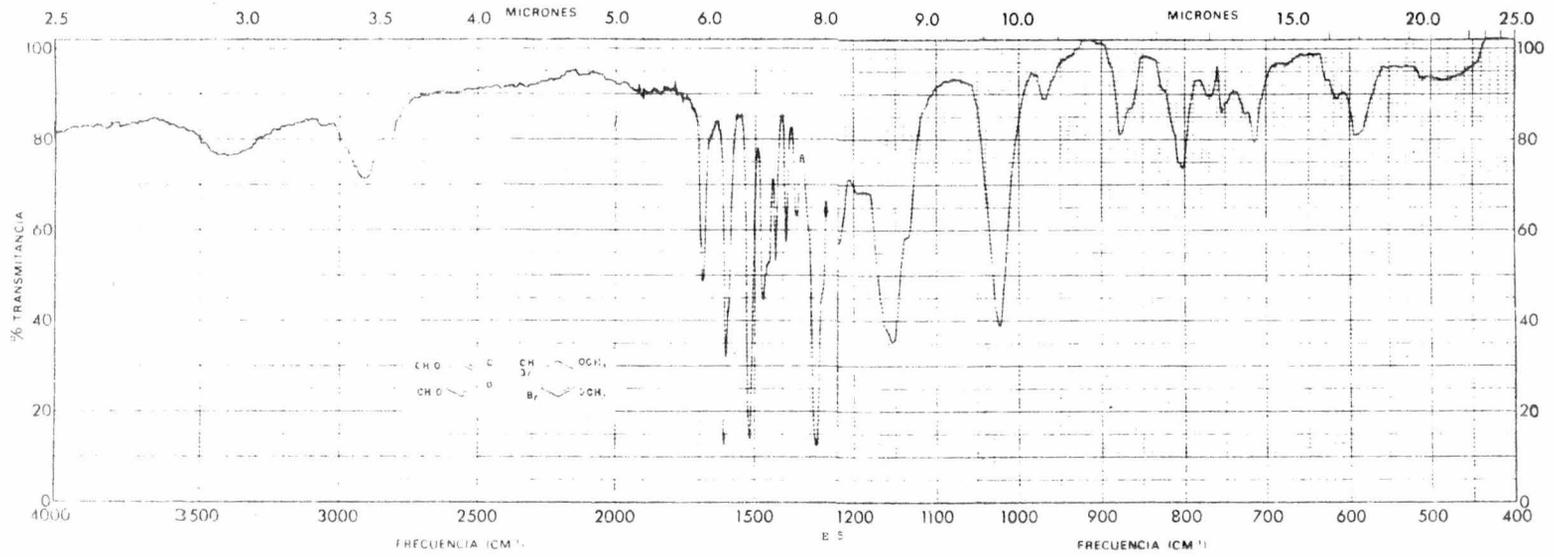
En el espectro de IR (espectro No. 9) aparece una banda intensa y aguda a 1650 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo.

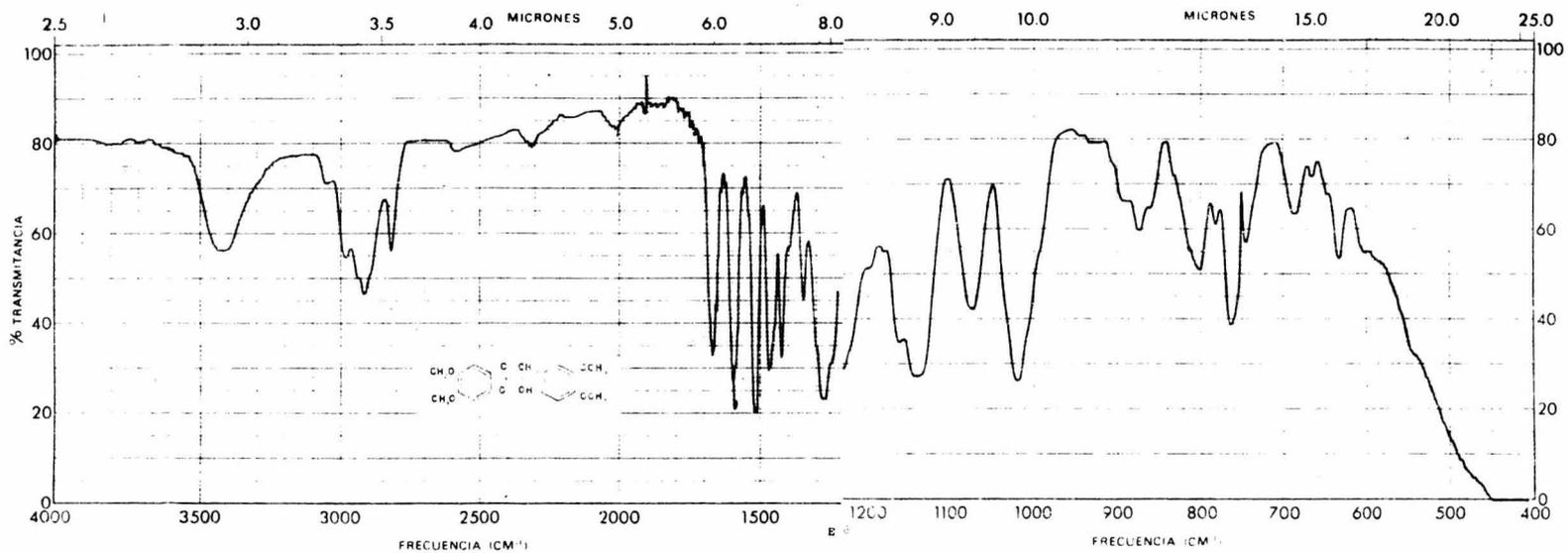


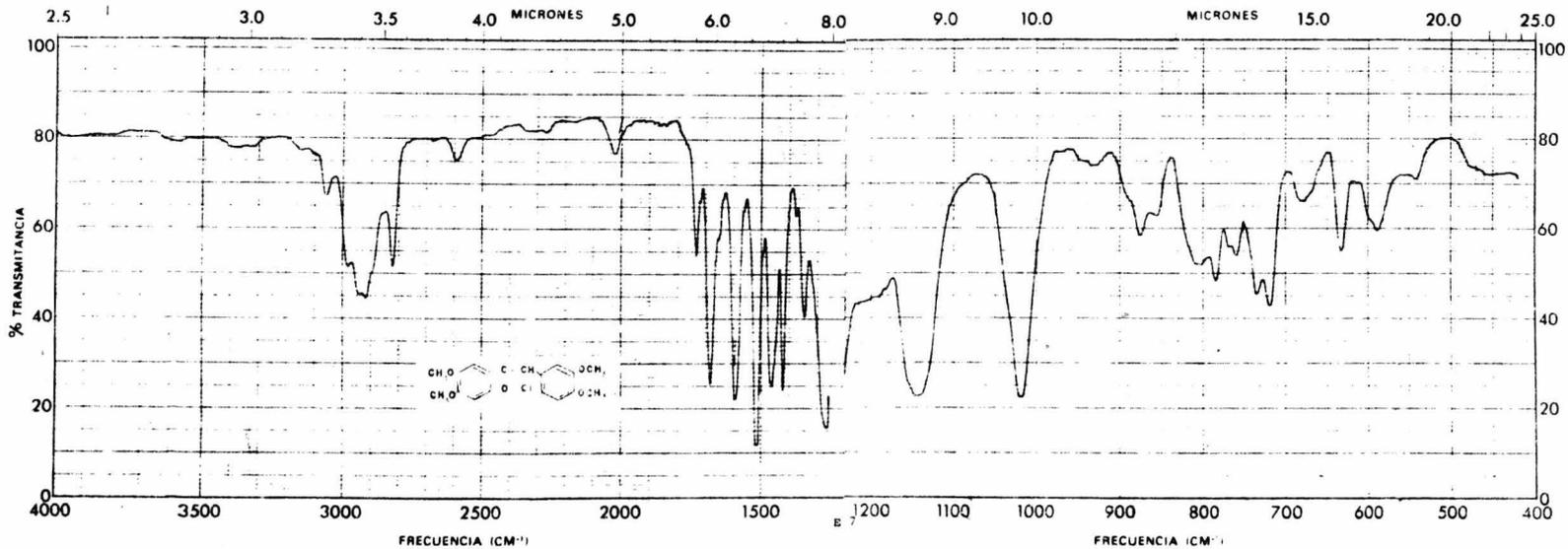


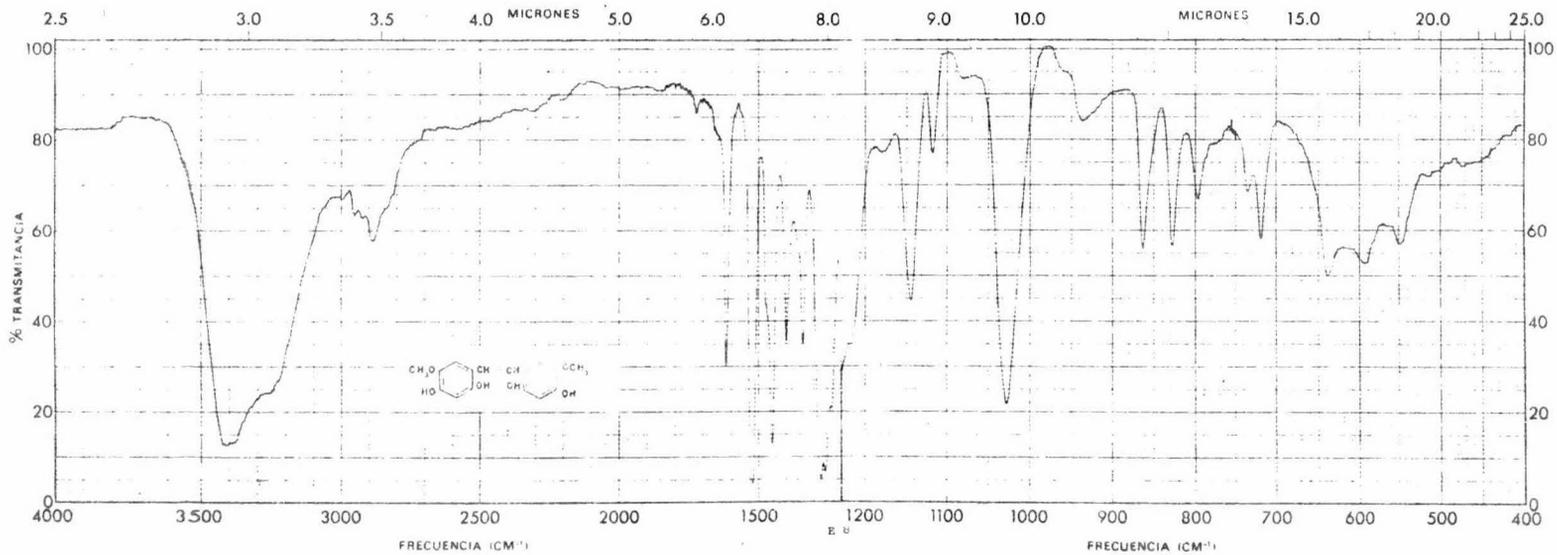


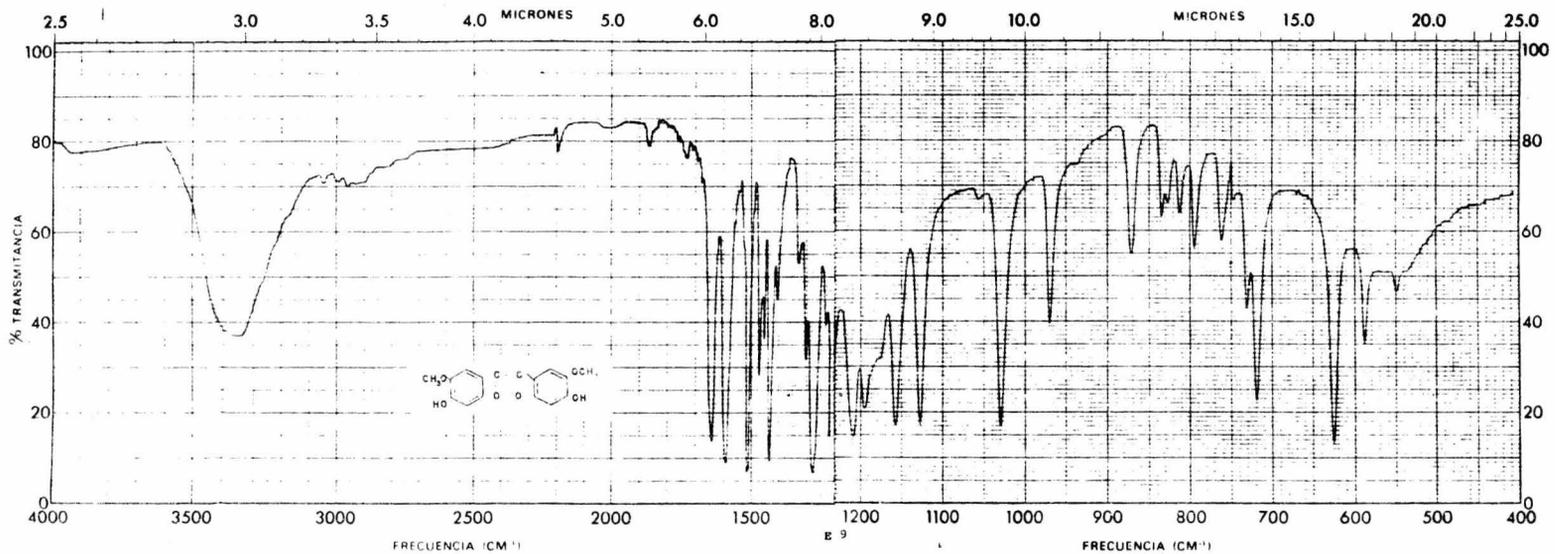








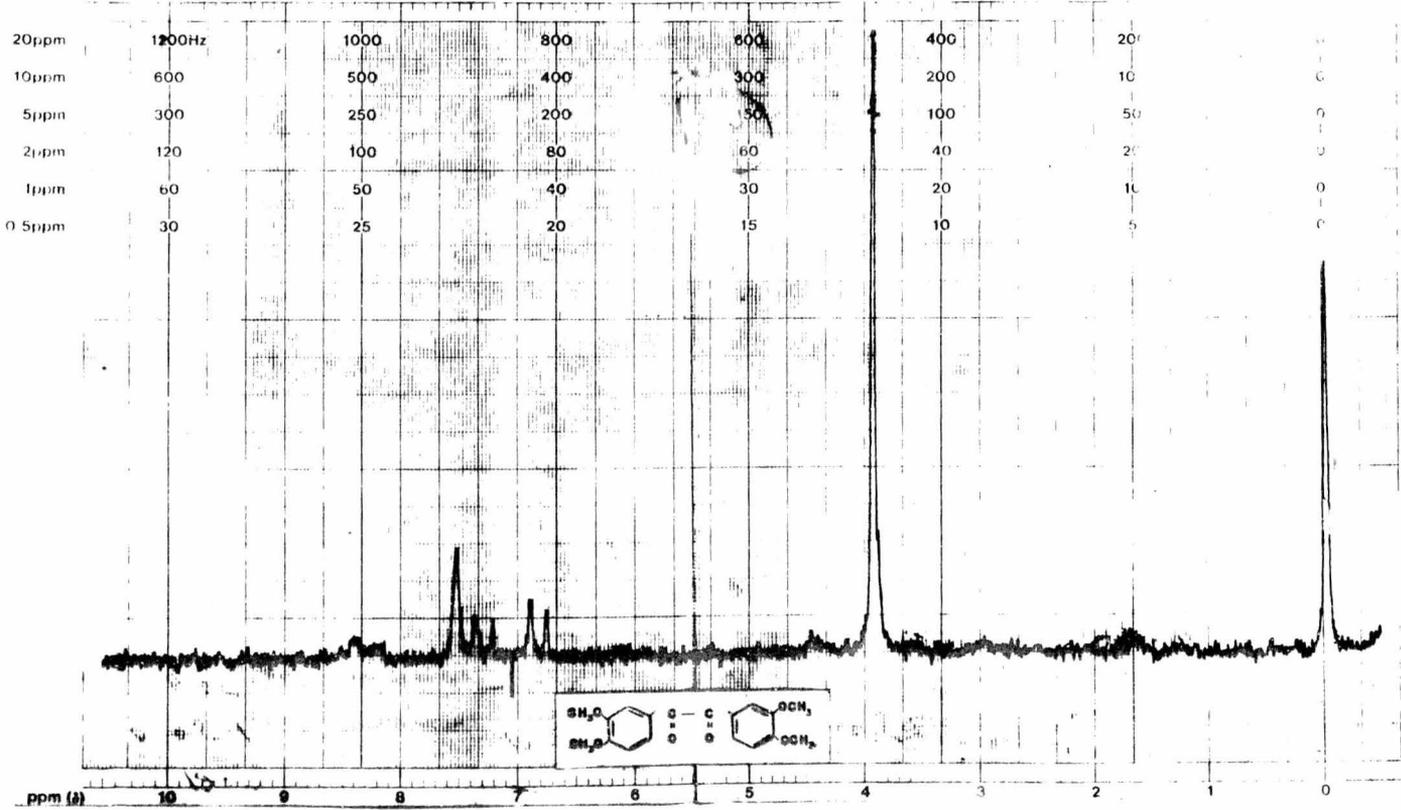




 varian instruments
palo alto, california

START OF SWEEP

END OF SWEEP



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



varian instruments

Palo Alto, California

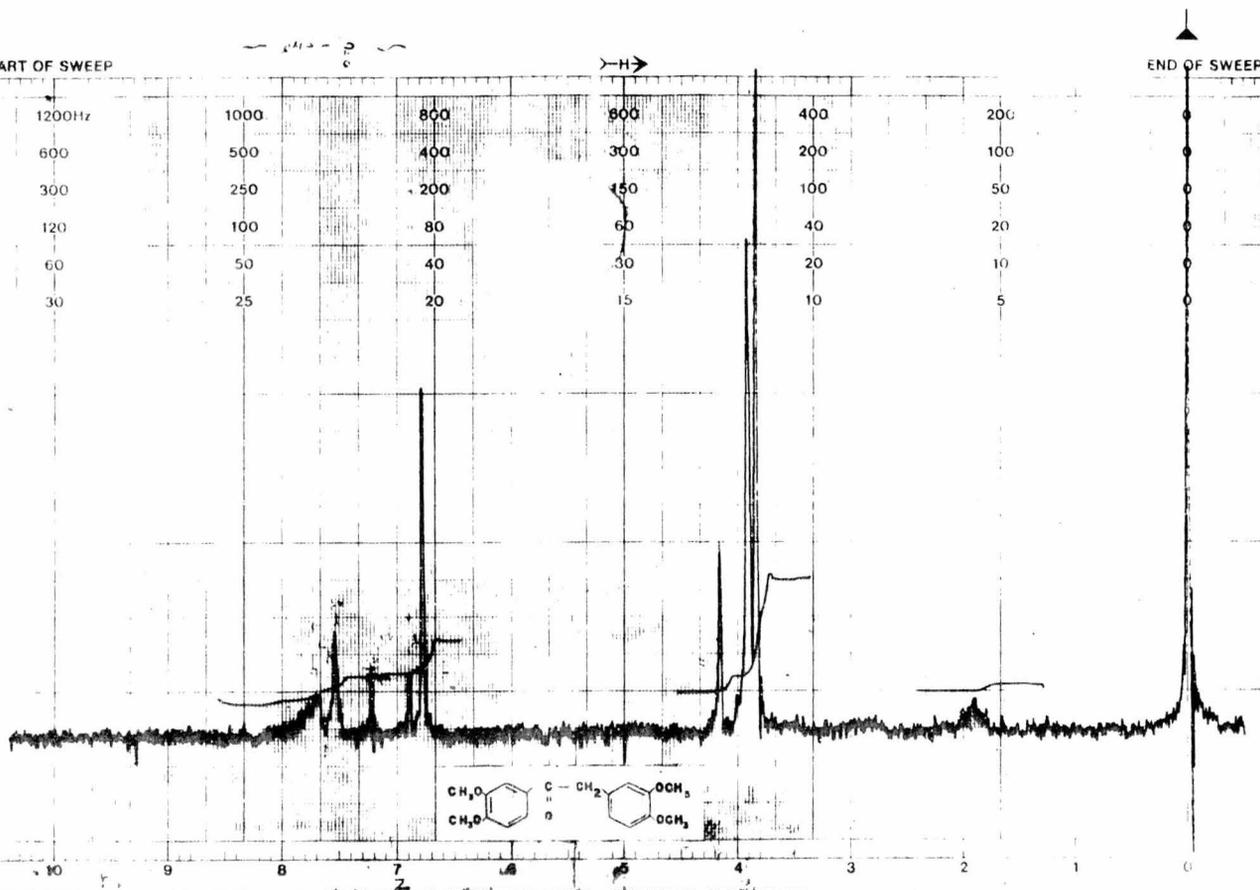
START OF SWEEP

→H→

END OF SWEEP

20ppm	1200Hz	1000	800	600	400	200
10ppm	600	500	400	300	200	100
5ppm	300	250	200	150	100	50
2ppm	120	100	80	60	40	20
1ppm	60	50	40	30	20	10
0.5ppm	30	25	20	15	10	5

ppm (δ)

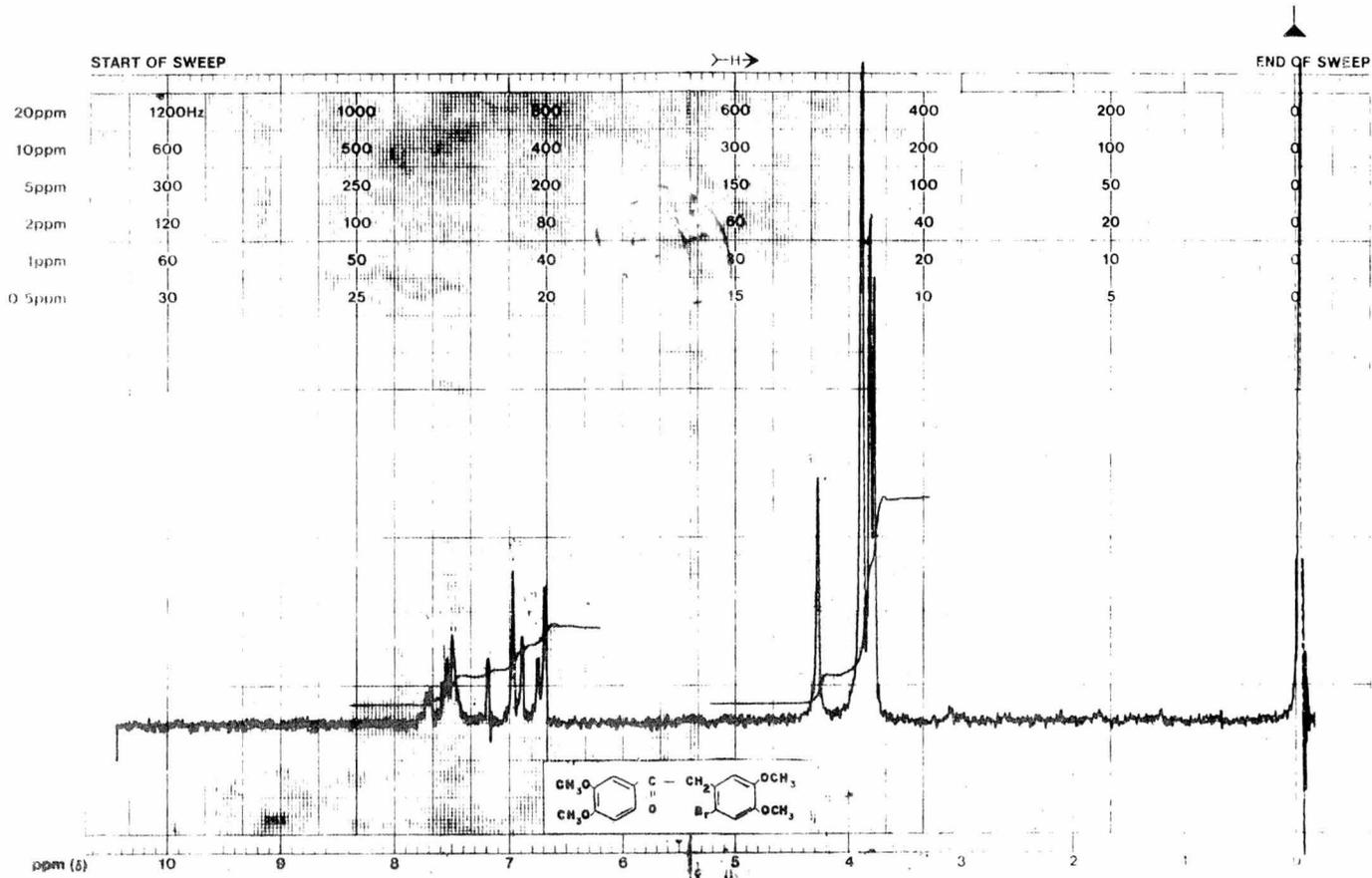


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



varian instruments

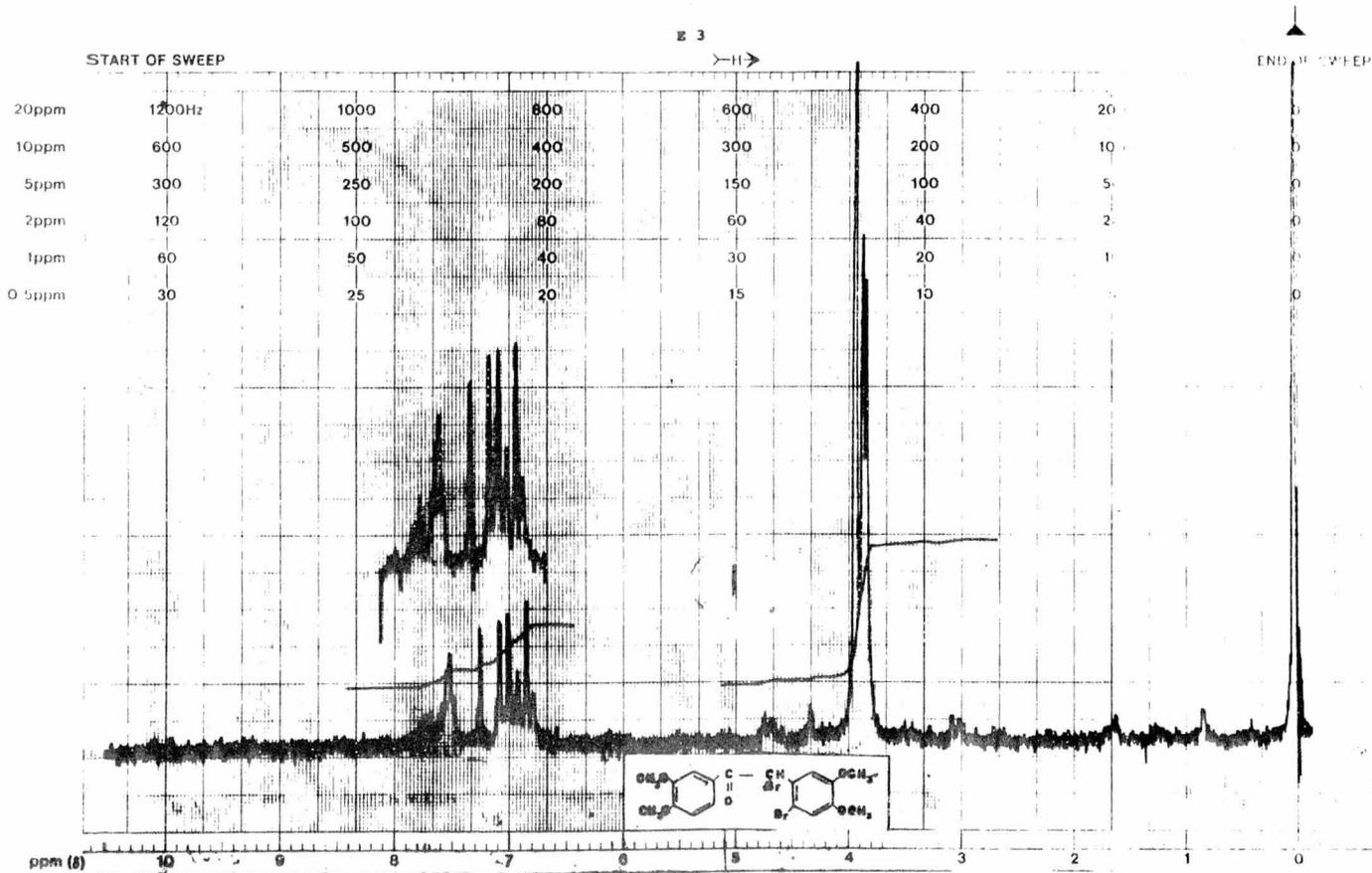
palo alto, california





varian instruments

palo alto, california



IV CONCLUSIONES

Se prepararon los siguientes compuestos:

II A.- 3, 4, 3', 4' tetrametoxihidrobenzoína.

III A.- 3, 4, 3', 4' tetrametoxibencilo.

IV A.- 3, 4, 3', 4' tetrametoxidesoxibenzoína.

* V A.- 2' bromo, 3, 4, 4', 5' tetrametoxidesoxibenzoína.

* VI A.- ∞ bromo- ∞ - 2' bromo 3, 4, 4', 5' tetrametoxidesoxi-
benzoína ó ∞ bromo- ∞ - (2' bromo- 4', 5' - di-
metoxiacetofenona.

* VII A.- ∞ dietilamino- ∞ - 2' bromo 3, 4, 4', 5' tetrame--
toxidesoxibenzoína ó ∞ dietilamino- ∞ - (2' bromo --
4', 5' dimetoxifenil) 3, 4 dimetoxiacetofenona.

* VIII A.- ∞ piperidin ∞ - 2' bromo 3, 4, 4', 5' tetrametoxi-
benzoína ó ∞ piperidin- ∞ - (2' bromo 4', 5' dime--
toxifenil) 3, 4 dimetoxiacetofenona.

IX A.- 3, 4, 3', 4' tetrametoxibenzoína.

X A.- ∞ cloro 3, 4, 3', 4' tetrametoxibenzoína.

XI A.- ∞ dietilamino- ∞ - (3,4 dimetoxifenil) 3', 4' dime-
toxiacetofenona.

II B.- 3, 3' dimetoxi 4, 4' dihidroxihidrobenzoína.

III B.- 3, 3' dimetoxi 4, 4' dihidroxihidrobenzoína.

* Compuestos nuevos.

El ∞ bromo- ∞ - 2' bromo 3, 4, 4', 5' tetrametoxidesoxi-
benzoína (VI A) presenta la posibilidad de obtener una se--

rie de compuestos nuevos al sustituir el Br por diferentes - grupos amino, además de que el carbonilo puede reducirse a - alcohol para dar compuestos semejantes a adrenalina o reducirse a metileno para obtener compuestos parecidos a anfetamina.

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

- 1.- Hidalgo M. del C., Farmacia Química, Alhambra, S.A., Madrid - (1969).
- 2.- Litter M., Farmacología, El Ateneo, B. Aires (1969).
- 3.- Burger A. Medicinal Chemistry, Wiley-Interscience, New York - (1969).
- 4.- Goodman y Gilman., Bases farmacológicas de la terapéutica, -- Macmillan Company, N. York (1969).
- 5.- Kubiczeck, G., Monatsh. 76, 55 (1947).
- 6.- Dewar J. and Read J., Journal of the Society of Chemical In--
dustry. 55, 347 (1936).
- 7.- Grinshaw and Ramsey, J. Amer. Chem. Soc. __, 653 (1966).
- 8.- Irwin A. Pearl., J. Am. Chem. Soc., 74, 4260 (1952).
- 9.- Vogel A., Practical Organic Chemistry, D.I.C., F.R.I.C. Lon-
don (1961).
- 10.- Sánchez Viezca F., Ciencia Mex. 28, 59 (1973).
- 11.- A. W. Fort. J. Org. Chem., 26, 765 (1961).
- 12.- Simon W. Clerc F., Elucidación Estructural de Compuestos Orgá-
nicos por Métodos Espectroscópicos (Vol. 1), Alhambra, S.A.,-
Madrid (1970).
- 13.- Guerrero S., Tesis profesional. Fac. de Química U.N.A.M., ---
México (1974).