



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN BIOTECNOLOGÍA APLICADA

Síntesis de *orto*-hidroxifenonas y derivados con potencial actividad hipolipemiante

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN TECNOLOGÍA AVANZADA

PRESENTA

Q. I. AARON MENDIETA MOCTEZUMA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MARIA DEL CARMEN CRUZ LÓPEZ

DR. JOAQUÍN TAMARIZ MASCARÚA



TEPETITLA, TLAX.

2009



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Tepetitla de Lardizábal el día 01 del mes de Diciembre del año 2009, el (la) que suscribe Aarón Mendieta Moctezuma alumno (a) del Programa de Maestría en Tecnología Avanzada con número de registro A070480, adscrito a Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la Dra. María del Carmen Cruz López y cede los derechos del trabajo intitulado “Síntesis de *orto*-hidroxifenonas y derivados con potencial actividad hipolipemiente”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección: epsilon_1409@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Aarón Mendieta Moctezuma

Nombre y firma

El presente trabajo se realizó en el Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada y el Departamento de Química Orgánica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, bajo la dirección de la Dra. María del Carmen Cruz López y el Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa, con el financiamiento de proyectos de investigación de la Secretaría de Investigación y Posgrado (SIP) del IPN (Proyectos 20070055, 20080385). Así mismo, con el apoyo económico de una beca CONACYT de Fondos Mixtos (Tlax-2006-C01-51158) y un complemento de beca del Programa Institucional para la Formación de Investigadores (PIFI) del IPN (20090806).

PUBLICACIÓN

Parte de los resultados del presente trabajo son parte del manuscrito:

Design, Synthesis, and Docking of Highly Hypolipidemic Agents: *Schizosaccharomyces pombe* as a New Model for Evaluating Hypolipidemic Activity of α -Asarone-based HMG-CoA Reductase Inhibitors.

Nancy Argüelles, Eugenia Sánchez-Sandoval, Aarón Mendieta, Lourdes Villa-Tanaca,* Narender Singh, Leticia Garduño-Siciliano,* Fabiola Jiménez, María del Carmen Cruz, José L. Medina-Franco,* Germán Chamorro-Cevallos, and Joaquín Tamariz*

Que será enviado para su publicación en una revista internacional.

CONGRESOS

Parte de este trabajo fue presentado en:

“Síntesis de nuevos compuestos fenoxiacéticos con elevada actividad hipolipidémica”

Nancy Arguelles, Aarón Mendieta, Fabiola Jiménez, Leticia Garduño, María del Carmen Cruz, Germán Chamorro, Joaquín Tamariz.

3ª. Reunión de la Academia de Química Orgánica, Marzo 2007, Pachuca, Hgo.

“Síntesis de 5-hidroxi-2-metoxi-4-(2-propenil) fenoxiacetato de metilo y análogos como agentes antifúngicos potenciales”

Aarón Mendieta, Fabiola Jiménez, Joaquín Tamariz, María del Carmen Cruz.

3ª. Reunión de la Academia de Química Orgánica, Marzo 2007, Pachuca, Hgo.

“Actividad antifúngica de fenoles contra hongos fitopatógenos”

Aarón Mendieta, Jaquelinne Flores, Minerva Rosas, Fabiola Jiménez, Joaquín Tamariz, María del Carmen Cruz.

4ª. Reunión de la Academia de Química Orgánica, Abril 2008, Pátzcuaro, Mich.

AGRADECIMIENTOS

A todos las personas que me ayudaron para poder terminar este proyecto con sus valiosos comentarios y apoyo incondicional, muchas gracias.

A la **Dra. María del Carmen Cruz López** por el apoyo en la coordinación y asesoría del trabajo de tesis, que sin él no hubiera sido posible la culminación del mismo.

Al **Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa** por el apoyo y la confianza que deposito en mí; además por las atinadas sugerencias que realizó durante mi trabajo de tesis.

Al comité tutorial conformado por la **Dra. Diana Verónica Cortés Espinosa**, a la **Dra María del Rosario Ruiz Guerrero**, al **Dr. Francisco Díaz Cedillo**, al **Dr. Víctor López y López**, a la **Dra. María del Carmen Cruz López** y el **Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa** por las sugerencias realizadas al trabajo de tesis.

A la **Dra. Fabiola Eloisa Jiménez Montejo** por la obtención de los espectros de resonancia; a la **M. en C. Luisa Elena Montiel Sánchez** por la obtención de una parte de los espectros de resonancia y espectros de masas de baja resolución y al **M. en C. Alberto Vinicio Jerezano Domínguez** por la obtención de los espectros de masas de alta resolución.

A la Dra. Leticia Garduño Siciliano por el apoyo proporcionado en las pruebas biológicas.

DEDICATORIAS

Les dedico este trabajo:

A mi familia por el apoyo y confianza que me han brindado y siempre estaré agradecido con ustedes.

Pero en especial a *mis padres* por el esfuerzo y la confianza incondicional que me proporcionaron.

Daniela Dolores Moctezuma Ortega

Mario Mendieta Castillo

A mis hermanos porque siempre puedo contar en ellos en los tiempos difíciles y los momentos especiales que compartimos.

Alejandro, Arianna, José Juan, Adrián y Héctor Daniel.

A mis compañeros y amigos del CIBA que hicieron agradable mi estancia y trabajo de tesis.

Jaqueline, Pilar, Andrea, Elda, Madai, Ariana, Estrella, Reina, Alejandra, Anaisell, Patricia, Guadalupe, Alicia, Diana, Jabel, María Luisa y Alberto.

A mi gran amigo Euriel Martínez Hernández[†] que siempre me brindo su ayuda incondicional y fue un gran apoyo en todo momento, siempre te recordaré con gran afecto hermano.

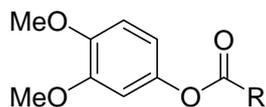
A mis grandes amigos Xochitl, Victor Oswaldo y Mario que me brindaron su amistad y aconsejaron de gran manera para lograr salir adelante.

A mis compañeros y amigos del laboratorio 5 de la ENCB que me brindaron su amistad y ayuda haciendo agradable mi estancia en el trabajo de tesis.

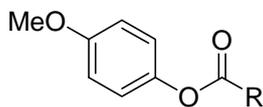
Adriana, Blanca, Fabiola, Luisa Elena, Alberto, Daniel, Eder, Ehecatl, Héctor, Israel y Tomás.

Lista de compuestos preparados

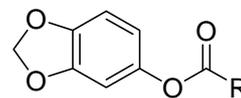
Serie de ésteres de metoxifenilos:



2a, R = Me
2b, R = Et
2d, R = Bu

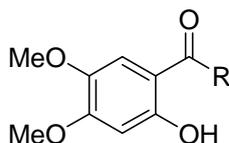


5a, R = Me
5b, R = Et

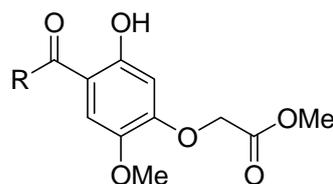


6a, R = Me
6b, R = Et

Serie de *orto*-hidroxifenonas:

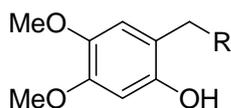


3a, R = Me
3b, R = Et
3c, R = Pr
3d, R = Bu
3e, R = *i*-Bu

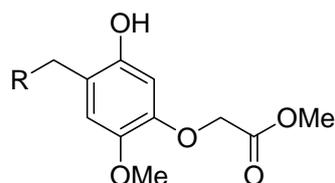


7a, R = Me
7b, R = Et
7c, R = Pr
7d, R = Bu

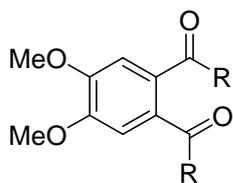
Serie de *orto*-alquilfenoles:



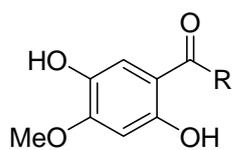
4a, R = Me
4b, R = Et
4c, R = Pr
4d, R = Bu



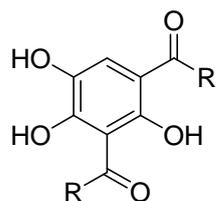
8a, R = Me
8b, R = Et
8c, R = Pr
8d, R = Bu



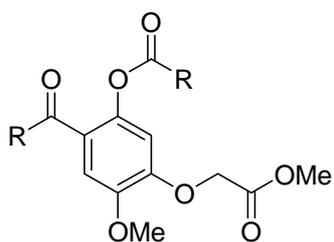
49a, R = Pr
49b, R = Bu



50a, R = Pr
50b, R = Bu



51, R = *i*-Bu



52a, R = Me
52b, R = Pr
52c, R = Bu

RESUMEN

En este trabajo se describe la preparación de *orto*-hidroxifenonas **3** y **12** y sus derivados reducidos análogos de α -asarona (**1**), como potenciales agentes hipolipemiantes. Para la preparación de los compuestos **3** y **12** se emplearon dos rutas sintéticas: por transposición de Fries y por acilación directa.

En la transposición de Fries, se prepararon en primera instancia los ésteres fenólicos **2**, **5** y **8** por medio de la síntesis de Williamson partiendo de los fenoles **26** y **27** y Ac_2O o los correspondientes cloruros de acilo, obteniéndose buenos rendimientos; sin embargo en la transposición de Fries los rendimientos obtenidos fueron bajos. En la acilación directa tipo Friedel-Crafts se hicieron reaccionar los fenoles **26** y **27** con Ac_2O o los correspondientes cloruros de acilo en SnCl_4 o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizadores, siendo este último el que mejor rendimiento dio.

Los compuestos **3** y **12** se emplearon como intermediarios en la preparación de los *orto*-alquilfenoles **4** y **13**, mediante la reducción de Clemmensen en rendimientos moderados. Cabe mencionar que estos compuestos ya han sido analizados farmacológicamente y se espera muy pronto reportar sus resultados.

ABSTRACT

This paper describes the preparation of *ortho*-hidroxifenonas **3** and **12** and its reduced derivatives analogues of α -asarone (**1**), like as potential lipid-lowering agents. For the preparation of compounds **3** and **12** two synthetic routes were used: By Fries rearrangement and direct acylation.

In the Fries rearrangement route, phenolic esters **2**, **5** and **8** were prepared by Williamson synthesis, starting from phenols **26** and **27** in the presence of Ac_2O or the corresponding acyl chlorides, obtaining good yields. However, the yields obtained from the Fries rearrangement were low. In the direct acylation Friedel-Crafts route starting phenols **26** and **27** reacted with Ac_2O or the corresponding acyl chlorides in presence of SnCl_4 or $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ as catalysts, the latter giving the best performance.

Compounds **3** and **12** were use as intermediates in the preparation of *ortho*-alkylphenols **4** and **13** by the Clemmensen reduction in moderate yields. It is important to be notice that comment; these compounds have been tested pharmacologically and the results will be reported in due course.



ÍNDICE

	Pág.
ÍNDICE DE FIGURAS	lv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE ESQUEMAS	vi
ABREVIATURAS	ix
1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- ANTECEDENTES	4
2.1.- Lípidos.....	4
2.1.1.- Colesterol.....	5
2.2.- Lipoproteínas.....	7
2.3.- Hiperlipidemias.....	8
2.4.- Fármacos utilizados en el tratamiento de hiperlipidemias.....	9
2.5.- La α -asarona como inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa.....	9
2.6.- Síntesis de <i>orto</i> -hidroxicetonas aromáticas.....	14
2.7.- <i>orto</i> -hidroxi-4,5-metilendioxfenonas.....	20
2.8.- Síntesis de 2-alkil-4,-5-dimetoxifenoles.....	21
3.- JUSTIFICACIÓN	23
4.- OBJETIVO GENERAL	24
4.1.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5.- METODOLOGÍA	26
5.1.- Síntesis de compuestos análogos de (1).....	26
5.2.- Evaluación de la actividad hipolipidémica para los compuestos análogos de α -asarona (1).....	27
5.2.1.- Método de inducción de hiperlipidemia por Tyloxapol.....	27
6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
6.1.- Síntesis de 3,4-dimetoxifenol (21) y 5-hidroxi-2-metoxifenoxiacetato de metilo (22).....	28



6.2.- Síntesis de ésteres fenólicos.....	29
6.2.1.- Síntesis de alcanatos de 3,4-dimetoxifenilo (2), 4- metoxifenilo (5) y 3,4-metilendioxifenilo (6).....	29
6.3.- Síntesis de <i>orto</i> -hidroxifenonas.....	32
6.3.1.- Transposición de Fries de alcanatos.....	32
6.3.2.- Síntesis de <i>orto</i> -hidroxifenonas por acilación tipo Friedel- Crafts.....	33
6.3.2.1.- Síntesis de acetofenonas derivadas del sesamol (42).....	36
6.3.2.2.- Síntesis de la serie 2-hidroxi-4,5-dimetoxifenonas (3a-3e)..	37
6.4.- Síntesis de <i>orto</i> -hidroxicetonas fenoxiacéticas (7a-7d).....	44
6.5.- Síntesis de <i>orto</i> -alquil-4,5-dimetoxifenoles (4a-4d).....	47
6.7.- Síntesis de 4-alquil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetatos de metilo (8a- 8d).....	50
6.8.- Evaluación de la actividad hipolipidémica.....	55
7.- CONCLUSIONES.....	56
8.- DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	58
8.1.- Método general de obtención de ésteres 2a-2d , 5a-5b y 6a-6e	60
8.1.1.- Acetato de 3,4-dimetoxifenilo (2a) (Orphanos y Taurins. 1966).....	60
8.1.2.- Propionato de 3,4-dimetoxifenilo (2b).....	61
8.1.3.- Pentanoato de 3,4-dimetoxifenilo (2e).....	61
8.1.4.- Acetato de 4-metoxifenilo (5a).....	62
8.1.5.- Propionato de 4-metoxifenilo (5b).....	63
8.1.6.- Acetato de 3,4-metilendioxifenilo (6a) (Orphanos y Taurins. 1966, Beroza, 1956).....	63
8.1.7.- Propionato de 3,4-metilendioxifenilo (6b) (Beroza. 1956).....	64
8.1.8.- Pentanoato de 3,4-metilendioxifenilo (6d) (Beroza. 1956).....	65
8.1.9.- 3-metil-butanoato de 3,4-metilendioxifenilo (6e).....	65
8.2.- Métodos de preparación de <i>orto</i> -hidroxifenonas.....	66
8.2.1.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxiacetofenona (3a) (Jones <i>et al.</i> 1949).....	67



8.2.2.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxipropiofenona (3b) (Jones <i>et al.</i> 1949).....	68
8.2.3.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxi-butafenona (3c) y butanoato de 2- butan-1-ona-4,5-dimetoxifenilo (49a).....	69
8.2.4.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxipentafenona (3d), Pentanoato de 4,5- dimetoxi-2-pentanoilfenilo (49b) y 2,4-dihidroxi-5- metoxipentafenona (50a).....	70
8.2.5.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxi-(3'-metil-butafenona) (3e), 2,4- dihidroxi-5-metoxi-(3'-metil-butafenona) (50b) y 3-(3'-metil- butanoil)-5-metoxi-2,4-5-trihidroxi-3-(3'-metil-butafenona) (51).....	72
8.2.6.- 4-acetil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (7a) y 5- acetato-4-acetil-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (52a).....	74
8.2.7.- 5-hidroxi-2-metoxi-4-propionil-fenoxiacetato de metilo (7b).....	76
8.2.8.- 4-butanoil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (7c) y Butanoato de 4-metoxi-5-(2-oxi-acetato de metil)-2- butanoil-fenilo (52b).....	75
8.2.9.- 5-hidroxi-2-metoxi-4-pentanoil-fenoxiacetato de metilo (7d) y pentanoato de 4-metoxi-5-(2-oxi-acetato de metil)-2- pentanoil-fenilo (52c).....	78
8.3.- Método general de obtención de <i>orto</i> -alquilfenoles (4a-4d y 8a- 8d).....	80
8.3.1.- 4,5-dimetoxi-2-etilfenol (4a) (Späth <i>et al.</i> 1940).....	80
8.3.2.- 4,5-dimetoxi-2-propilfenol (4b) (Arnold y Bortnick. 1943).....	81
8.3.3.- 2-butil-4,5-dimetoxifenol (4c).....	81
8.3.4.- 4,5-dimetoxi-2-pentilfenol (4d).....	82
8.3.5.- 4-etil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (8a).....	83
978.3.6.- 5-hidroxi-2-metoxi-4-propil-fenoxiacetato de metilo (8b).....	83
8.3.7.- 4-butil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo	84



(8c).....	
8.3.8.- 5-hidroxi-2-metoxi-4-pentil-fenoxiacetato de metilo	
(8d).....	85
8.4.- Determinación del efecto hipolipemiante en el modelo	
hiperlipidemia inducida por tritón WR 1339 (Silva <i>et al.</i> 2001).....	86
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	88
9.- ANEXOS.....	97



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Estructura química del sustrato HMG-CoA reductasa y α -asarona y su superposición conformacional (Medina-Franco <i>et al.</i> 2003).....	2
2	Análogos estructurales a los fibratos.....	2
3	Serie de compuestos análogos a α -asarona.....	3
4	Estructura general de los triglicéridos.....	5
5	Estructura del colesterol.....	5
6	Compuestos evaluados para su actividad genotóxica (Cassani <i>et al.</i> 2005).....	13
7	Propiofenonas aisladas de <i>Piper marginatum</i> (De Díaz y Gottlieb. 1979).....	21
8	Constituyentes de la planta endémica <i>Zeravscharia pastinacifolia</i> (Yassa <i>et al.</i> 2003).....	22
9	Esquema retrosintético en la síntesis de análogos de α -asarona.....	26
10	Espectro de RMN ^1H de 2b (300 MHz, CDCl_3).....	30
11	Espectro de RMN ^1H de 5b (300 MHz, CDCl_3).....	31
12	Espectro de RMN ^1H de 6e (300 MHz, CDCl_3).....	32
13	Espectro de RMN ^1H de 3d (300 MHz, CDCl_3).....	40
14	Espectro de RMN ^{13}C de 3d (126 MHz, CDCl_3).....	41
15	Espectro de HMQC de 3d	42
16	Espectro de HMBC de 3d	42
17	Espectro de RMN ^1H de 50a (300 MHz, CDCl_3).....	43
18	Espectro de RMN ^1H de 51a (300 MHz, CDCl_3).....	44
19	Espectro de RMN ^1H de 7d (500 MHz, CDCl_3).....	46
20	Espectro de RMN ^1H de 53a (500 MHz, CDCl_3).....	47
21	Espectro de RMN ^1H de 4c (500 MHz, CDCl_3).....	49
22	Espectro de RMN ^{13}C de 4c (126 MHz, CDCl_3).....	50



23	Espectro de RMN ^1H de 8d (500 MHz, CDCl_3).....	52
24	Espectro de RMN ^{13}C de 8d (126 MHz, CDCl_3).....	53
25	Espectro de HMQC de 8d	54
26	Espectro de HMQC de 8d	54



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1	Diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares...	7
2	Tipo de lipoproteínas y su densidad respectiva.....	7
3	Preparación de <i>orto</i> -hidroxifenonas en diferentes condiciones de reacción.....	17
4	Datos obtenidos para los compuestos 2 , 5 y 6 y datos espectroscópicos relevantes.....	29
5	Rendimientos obtenidos de 3a por transposición de Fries.	33
6	Rendimientos obtenidos de 3a por acilación directa.....	34
7	Productos obtenidos de la acilación de 25a	36
8	Productos obtenidos en la acilación de 21 y datos espectroscópicos selectos.....	38
9	Productos obtenidos en la acilación de 22 y datos espectroscópicos selectos.....	45
10	Productos obtenidos en la reducción de la serie 3 y datos espectroscópicos selectos.....	48
11	Rendimientos obtenidos en la reducción de la serie 7 y datos espectroscópicos selectos.....	51



ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema		Página
1	Ruta biosintética del colesterol.....	6
2	Síntesis de compuestos análogos a α -asarona con actividad hipolipidémica (Díaz <i>et al.</i> 1993).....	10
3	Síntesis de compuestos derivados de ácidos fenoxiacéticos (Labarrios <i>et al.</i> 1999).....	11
4	Síntesis de compuestos derivados del 1,2,4-trimetoxibenceno (Cruz <i>et al.</i> 2001).....	12
5	Síntesis de compuestos fenoxiacéticos análogos a α -asarona (Zúñiga <i>et al.</i> 2005).....	12
6	Análogos a α -asarona con potencial actividad hipolipemiente (Mendieta. 2007).....	14
7	Métodos comunes en la preparación de <i>orto</i> -hidroxifenonas.....	15
8	Preparación de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibutirofenona 3d (Moffett <i>et al.</i> 1964).....	17
9	Preparación de <i>orto</i> -hidroxi-acetofenonas empleando diferentes catalizadores (Moghaddam <i>et al.</i> 1999, Boyer <i>et al.</i> 2000, Hong <i>et al.</i> 2001, Chen <i>et al.</i> 2003).....	18
10	Preparación de <i>orto</i> -hidroxifenonas por acilación directa en diferentes catalizadores (Bensari y Zaveri. 2003, Eshghi <i>et al.</i> 2003, Sharghi <i>et al.</i> 2005).....	19
11	Preparación de <i>orto</i> -hidroxifenonas a partir de 40 (Bjørsvik <i>et al.</i> 2005).....	20
12	Preparación de diversos ésteres 3,4-metilendioxi-fenilos como sinérgicos con piretrinas (Beroza 1956).....	20
13	Preparación de 2-hidroxi-4,5-metilendioxi-acetofenona (Witiak <i>et al.</i> 1998).....	21
14	Preparación de 2-etil-4,5-dimetoxifenol 4a (Späth <i>et al.</i> 1940).....	21



Esquema		Página
15	Obtención de 4e (Aniol y Wawrzeńczyk. 1994).....	22
16	Mecanismo de reacción en la acilación 3a	35
17	Mecanismo de reacción en la desmetilación.....	35



ABREVIATURAS

OH	Grupo hidroxilo
OMe	Grupo metoxilo
OEt	Grupo etoxilo
NO₂	Grupo nitro
NaOH	Hidróxido de sodio
<i>p</i>-TsOH:	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
AcOH	Ácido acético
DCM:	Diclorometano
MeOH:	Metanol
DCM	Diclorometano
AcOEt	Acetato de etilo
THF:	Tetrahidrofurano
NaHCO₂	Formato de sodio
NaBH₄	Borohidruro de sodio
CS₂	Disulfuro de carbono
BCl₃:	Tricloruro de boro
AlCl₃:	Tricloruro de aluminio
ZnCl₂:	Dicloruro de zinc
TiCl₄:	Tetracloruro de titanio
AlBF₄:	Tetrafloruro de boro aluminio
DMF:	Dimetilformamida
TFA:	Ácido trifluoroacético
Ac₂O:	Anhídrido acético
NADP	Nicotinamida adenín dinucleótido fosfato
NADPH	Forma reducida del NADP
NAD	Nicotinamida adenín dinucleótido
NADH	Forma reducida del NAD
BF₃ · Et₂O	Eterato de trifloruro de Boro
BH₃ · SMe₂	Hidruro de boro dimetilsulfuro
TEA:	Trietilamina



MeNO₂:	Nitrito de metilo
Mel:	Yoduro de metilo
K₂CO₃:	Carbonato de potasio
HCl:	Ácido clorhídrico
AMCPB:	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoíco
EtOH:	Etanol
Pd/C:	Paladio/Carbón activado
DMAP:	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
Py	Piridina
PhNO₂:	Nitrobenceno
BrAcOMe:	Bromoacetato de metilo
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad
HMG CoA reductasa:	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa
QM	Quilomicrón
NaCl:	Cloruro de sodio
Na₂SO₄:	Sulfato de sodio
Δ:	Calor
δ:	Desplazamiento químico
ppm:	Partes por millón
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
CDCl₃:	Cloroformo deuterado
RMN ¹H:	Resonancia magnética nuclear protónica
RMN ¹³C:	Resonancia magnética nuclear de carbono



1.- INTRODUCCIÓN

La hiperlipidemia es el incremento en la concentración de lípidos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en el plasma sanguíneo, lo que provoca serias consecuencias para la salud como son las enfermedades cardiovasculares, que representan una de las principales causas de muerte en México (Alonso-Orgaz *et al.* 2006, Meaney *et al.* 2007).

Pese a que existen fármacos disponibles para tratar las hiperlipidemias, la mayoría de ellos presentan efectos colaterales, por ejemplo, las estatinas que son los compuestos más utilizados para disminuir las concentraciones de LDL, mediante la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), presentan efectos secundarios adversos como incremento de trasaminasas hepáticas y miopatía (Shu. 1998, Hardman *et al.* 1999).

α -asarona (**1**), es un compuesto de origen natural presente en la corteza del árbol Elemuy (*Mosannonna depressa* (Baill.) Chatrou), que se emplea en la medicina tradicional como agente colelitíásico; **1** ha demostrado ser un excelente inhibidor de HMG-CoA reductasa, sin embargo presenta efectos colaterales dañinos (Enríquez *et al.* 1980, Chilmonczyk *et al.* 2001, Lee *et al.* 2004). Se han realizado diversos estudios sobre relaciones estructura-actividad y, recientemente, haciendo uso de un modelo teórico experimental de docking para el diseño de fármacos, se evaluó la interacción de **1** con el sitio activo de la enzima (Medina-Franco *et al.* 2005). Los resultados muestran que el grupo carboxilato de HMG se superpone con la región polar formada por los dos grupos metoxilo C-1 y C-2 de **1**; el grupo metilo de HMG coincide en la región lipofílica del anillo bencénico de esta última; y el grupo carboxílico de HMG que se enlaza a la coenzima se sobrepone al grupo metoxilo de C-4 de **1**. Así mismo, la cadena propenólica se posiciona en el espacio donde se ubicará la cadena de la coenzima A. Por tanto, los grupos funcionales de **1** estabilizan su anclaje en el grupo activo con interacciones tanto polares como no polares (Figura 1).

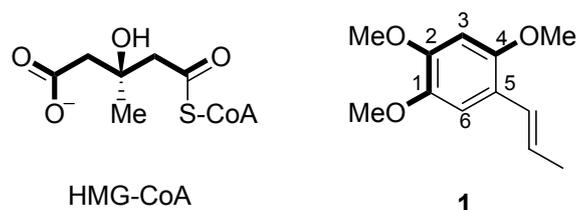


Figura 1. Estructura química del sustrato HMG-CoA reductasa y α -asarona y su superposición conformacional (Medina-Franco *et al.* 2005).

De esta manera, se observaron ciertos grupos farmacóforos de la molécula de **1**, como son los grupos metoxilo en C-1 y C-2; además de que, la cadena hidrofóbica lateral en posición *meta* y *para* de estos grupos son de suma importancia en la actividad hipolipidémica. También se observó que modificando el grupo metoxilo en C-4 por un grupo hidroxilo incrementaría su afinidad con la HMG-CoA reductasa. Cabe mencionar que el tamaño de la cavidad del sitio activo permitiría la entrada de un grupo polar más largo en la posición C-2 del anillo aromático de **1**, para favorecer una mayor interacción con la enzima (Medina-Franco *et al.* 2005).

Por otra parte, estudios previos en síntesis de compuestos análogos del clofibrato mostraron que el grupo fenoxiacético muestra un efecto positivo sobre la actividad hipolipemiente (Figura 2) (Labarrios *et al.* 1999).

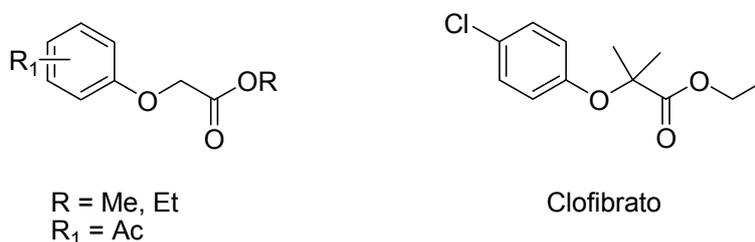
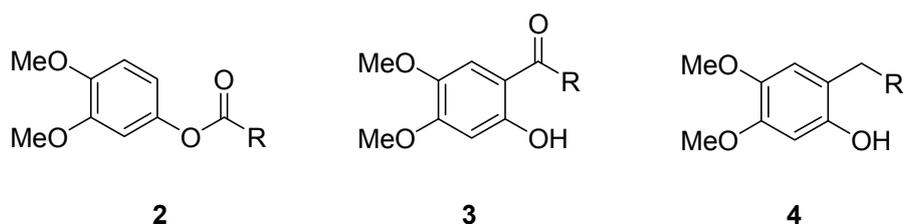


Figura 2. Análogos estructurales a los fibratos.

La búsqueda de nuevos compuestos con actividad hipolipidémica resulta necesaria, ya que que los actuales fármacos presentan efectos secundarios adversos. En el presente trabajo se ha tomado como modelo a la α -asarona (**1**) para diseñar estructuras simples que

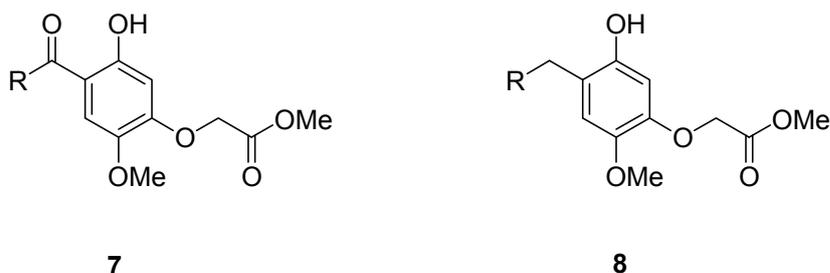
presenten la misma o mayor actividad hipolipemiante y cuyos efectos tóxicos sean menores. Se planteó como objetivo la síntesis de las series de compuestos **2-8** (Figura 3), para llevar a cabo su evaluación como agentes hipolipemiantes y confirmar los resultados encontrados en el estudio teórico de docking.



a, R = Me
b, R = Et
c, R = Pr
d, R = Bu
e, R = *i*-Bu



a, R = Me
b, R = Et



a, R = Me
b, R = Et
c, R = Pr
d, R = Bu

Figura 3. Series derivadas de 3,4-dimetoxifenol, sesamol, 4-metoxifenol y 5-hidroxi-2-metoxifenoxiacetato de metilo.



2.- ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares son uno de los principales problemas de salud en el mundo, en México es la primera causa de muerte y dentro de las causas que las generan se encuentran las hiperlipidemias.

La hiperlipidemia se define como un exceso de lípidos en la sangre, originado principalmente por una dieta rica en grasas, obesidad, antecedentes familiares (genética) y uso de hormonas, aunque cabe mencionar que hay factores que agravan esta afección como padecer diabetes, edad avanzada, falta de ejercicio, consumo de tabaco y alcoholismo (Ladino y Crabtree. 2009).

En la hiperlipidemia es frecuente el descenso de la concentración plasmática de colesterol-HDL, aunque también se produce un aumento en la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL, que por consiguiente incrementa su producto metabólico, las LDL (Avramoglu *et al.* 2006).

2.1.- Lípidos

Son un grupo de compuestos químicamente diversos, solubles en disolventes orgánicos y casi insolubles en agua. Presentan en su estructura una parte de carácter polar (hidrofílica) y otra gran parte apolar (hidrofóbica). Desempeñan diferentes funciones biológicas: como es reserva energética, función estructural, ya que forman bicapas de las membranas celulares y proporcionan consistencia a los órganos; función catalizadora y activación de enzimas. Generalmente están unidos a otros compuestos como carbohidratos (glucolípidos) o proteínas (lipoproteínas).

Se clasifican generalmente en lípidos saponificables (acilgliceroles, fosfoacilgliceroles, esfingolípidos y ceras) y no saponificables (terpenos, esteroides y prostaglandinas). También se clasifican como lípidos de almacenamiento (acilgliceroles) y lípidos estructurales de las membranas

(fosfolípidos, glucolípidos).

En los lípidos de almacenamiento se encuentran los ácidos grasos que pueden ser saturados o insaturados y son moléculas anfipáticas. Los triglicéridos están formados por una molécula de glicerol, esterificada con tres ácidos grasos. La longitud de las cadenas oscila entre 16 y 22 átomos de carbono (Figura 4).

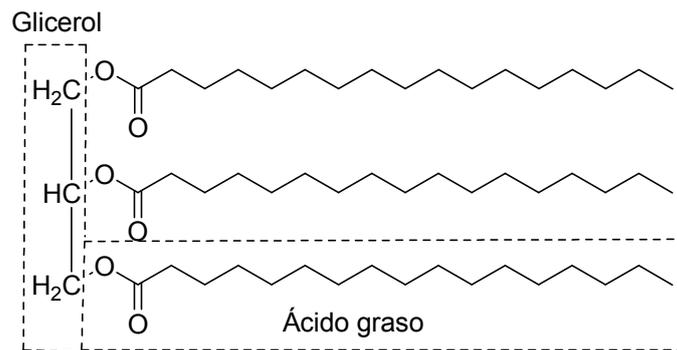


Figura 4. Estructura general de los triglicéridos.

2.1.1.- Colesterol

El colesterol se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo. Es precursor de hormonas esteroideas, ácidos biliares y es constituyente de membranas celulares. Es una molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno, tiene una cabeza polar formada por un grupo hidroxilo y una cola apolar formada por el carbociclo y la cadena alifática (Figura 5).

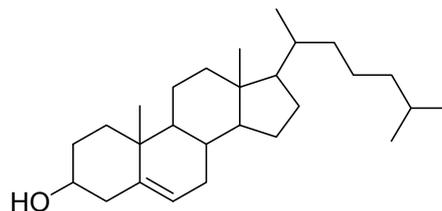
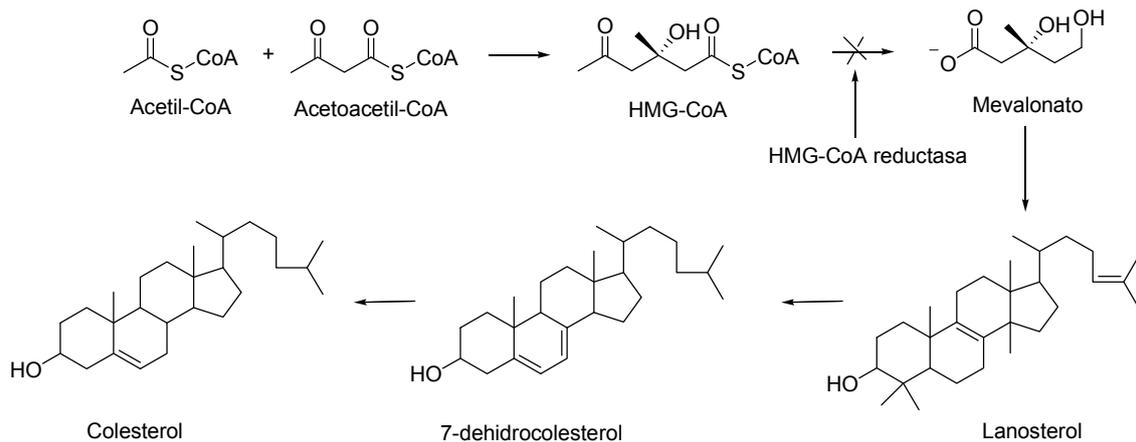


Figura 5. Estructura del colesterol.

La biosíntesis del colesterol sucede en el retículo endoplásmico (liso) y consta de varios pasos principales:

- 1.- La acetil-CoA se convierte en mevalonato.
- 2.- El mevalonato se convierte en escualeno por la transferencia de grupos isoprenilo.
- 3.- El escualeno se transforma en lanosterol y
- 4.- finalmente el lanosterol se convierte en colesterol después de 21 reacciones sucesivas enzimáticamente catalizadas.



Esquema 1. Ruta biosintética del colesterol.

Existen dos vías de transporte de lípidos en el organismo:

1.- **Vía exógena.** Los triglicéridos y el colesterol de la alimentación se absorben hacia las células intestinales como ácidos grasos y colesterol libre donde se esterifican y se incorporan en el centro de una partícula denominada quilomicrón naciente, que actúa como transporte hacia el hígado.

2.- **Vía endógena** (síntesis *novo*). Transporta los lípidos desde el hígado hacia los tejidos.

Cuando se encuentra una concentración excesiva de colesterol en la sangre, éste ocasiona varios padecimientos graves como son la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (Tabla 1).



Tabla 1. Diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares.

Tipo	Padecimiento
Aterosclerosis	Adelgazamiento o endurecimiento de las arterias. Provoca ataques cardíacos y derrames cerebrales
Enfermedad cardíaca coronaria	Afecta los vasos sanguíneos (o las arterias coronarias) del corazón.
Angina de pecho	Dolor consecuente cuando alguna parte del corazón no recibe suficiente sangre.
Derrame cerebral	Falta de flujo de sangre al cerebro ocasionada por un coágulo de sangre.
Hipertensión	Se refiere a la presión sanguínea elevada.
Insuficiencia cardíaca	Se refiere cuando el corazón no es capaz de bombear sangre al organismo tan bien como debería de hacerlo.

Hardman *et al.* 1999

2.2.- Lipoproteínas

Los lípidos al ser moléculas con carácter hidrófobo por lo que, para poder transportarse en el plasma sanguíneo se unen a las *apolipoproteínas* formando complejos macromoleculares grandes denominados *lipoproteínas*, las cuales son partículas esféricas con los lípidos menos polares, como triglicéridos y ésteres de colesterol, contenidos en el centro hidrófobo. Hay seis clases de lipoproteínas, que difieren entre sí en cuanto a densidad, composición de lípidos y contenido de apolipoproteínas (Tabla 2) (Hardman *et al.* 1999).

Tabla 2. Tipo de lipoproteínas y su densidad respectiva.

Clase de lipoproteína	Densidad g/mL
Quilomicrones (QM) y remanentes	<< 1.006
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	< 1.006
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	1.006 a 1.019
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	1.019 a 1.063
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	1.063 a 1.210

Hardman *et al.* 1999



2.3.- Hiperlipidemias

Son trastornos que se derivan de la elevación plasmática de colesterol y triglicéridos en el organismo. Existen varios tipos primarios de hiperlipidemia, los cuales dependen del lípido elevado en la sangre (Ladino y Crabtree. 2009).

Hiperlipidemia tipo I (Hipertrigliceridemia primaria). Es ocasionada por la acumulación de quilomicrones (QM), se debe a la deficiencia de lipoproteína lipasa y deficiencia en Apo-CII que es indispensable para la actividad de la lipoproteína lipasa. Provoca niveles muy elevados de triglicéridos.

Hiperlipidemia tipo II a (Hipercolesterolemia familiar). Producida por una concentración elevada de LDL y colesterol. Esto se debe a defectos genéticos en la síntesis o función de los receptores LDL.

Hiperlipidemia tipo II b (hiperlipidemia combinada familiar). Se caracteriza por la acumulación combinada de LDL y/o VDL, lo que lleva al aumento de colesterol y triglicéridos.

Hiperlipidemia tipo III (Dislipoproteinemia familiar). Es una acumulación de IDL, debido al metabolismo anormal de la VLDL, debido a anomalías de la Apo-E, provocando una acumulación de colesterol y triglicéridos.

Hiperlipidemia tipo IV (Hipertrigliceridemia familiar). Esta designada por la acumulación de VLDL ocasionando el incremento de triglicéridos y colesterol. Se le asocia la causa a la obesidad, alcoholismo y diabetes.

Hiperlipidemia tipo V (Hipertrigliceridemia severa). En este tipo de alteración, el exceso de triglicéridos obedece a una gran acumulación plasmática de VLDL y QM.



2.4.- Fármacos utilizados en el tratamiento de hiperlipidemias

En la actualidad, se dispone de varias opciones para tratar la hipercolesterolemia. Se ha establecido que un método eficaz para reducirla involucra la combinación de una dieta y fármacos que se emplean con el objeto de disminuir las LDL en el plasma por inhibición de su producción en el organismo o removiéndolas del plasma, conocidos como agentes hipolipidémicos.

Los agentes hipolipidémicos se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción y se dividen por consiguiente en aquellos que aumentan el catabolismo y retiran las lipoproteínas y lípidos aterogénicos del organismo (colestipol y colestiramina), y los que inhiben la formación de lipoproteínas aterogénicas, fibratos (clofibrato), estatinas (lovastatina), así como el probucol y ácido nicotínico (Hardman *et al.* 1999, Chilmonczyk *et al.* 2001). Por otra parte, pese a las características negativas ya mencionadas acerca del colesterol, se debe considerar que una porción del mismo se transforma en las hormonas suprarrenales, hormonas sexuales y la vitamina D, siendo todas necesarias para una buena salud.

2.5.- La α -asarona como inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa

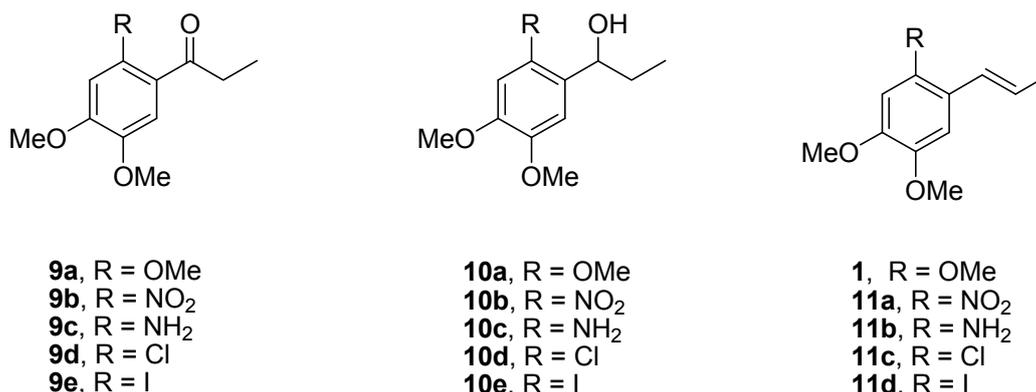
La α -asarona (1) es el principio activo mayoritario del árbol Elemuy (*Mosannonna depressa* (Baill.) Chatrou), perteneciente a la familia de las Annonaceas, que se distribuye en el sureste de México (Andrade *et al.* 2008). El extracto alcohólico de la corteza del árbol se emplea en la medicina tradicional, para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la colelitiasis (Chamorro *et al.* 1993).

Este compuesto, además de su actividad hipolipemiente mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa (Rodríguez *et al.* 2003), presenta potencial antitrombótico (Poplaswki *et al.* 2000) y antifúngico (Lee *et al.* 2004). Sin

embargo, aunque **1** demuestra tener una amplia actividad biológica, también ha demostrado daño hepático y genotóxico (Chamorro *et al.* 1993).

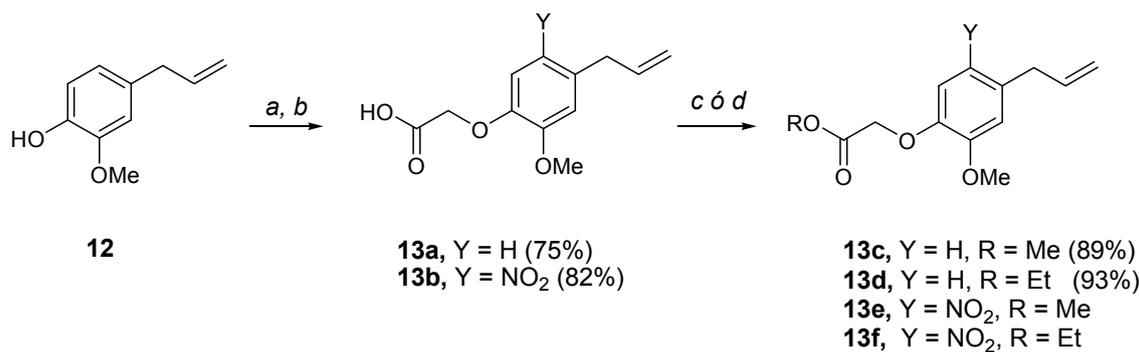
Con la finalidad de obtener compuestos que muestren la actividad de **1** y disminuyan sus efectos secundarios de toxicidad, se han llevado a cabo diversos estudios. Algunos de ellos se describen a continuación.

Díaz y colaboradores en 1993 sintetizaron varios análogos de (**1**) con excelentes rendimientos, partiendo de metoxibencenos modificando el grupo funcional adyacente a la cadena lateral por grupos nitrogenados y halogenados, pero conservando los grupos metoxi en *orto*. Estos compuestos mostraron tener actividad hipolipemiente, siendo los alcoholes **10a-10d** los que mejores resultados mostraron (Díaz *et al.* 1993) (Esquema 2):



Esquema 2. Síntesis de compuestos análogos a α -asarona con actividad hipolipidémica (Díaz *et al.* 1993).

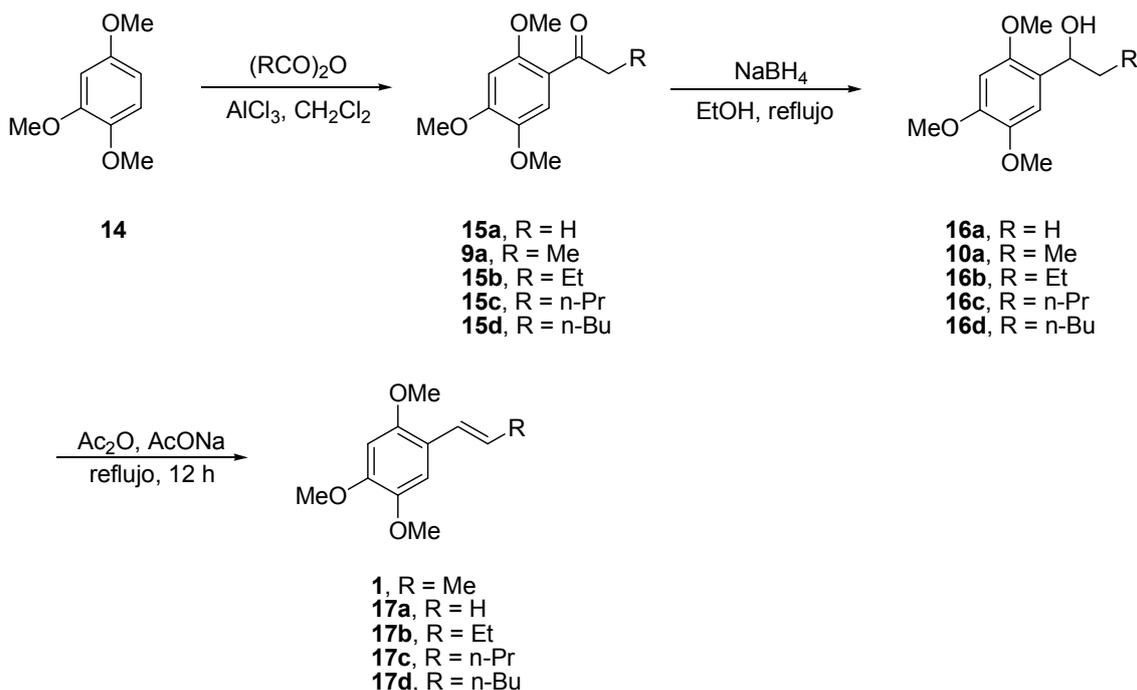
En un estudio posterior, Labarrios y colaboradores, sintetizaron una serie de compuestos análogos a los fibratos sustituyendo el grupo metoxilo en C-2 por una cadena acetoxilica mediante el procedimiento que se muestra en el Esquema 3. Estos derivados fenoxiacéticos mostraron una actividad hipolipemiente significativa disminuyendo los niveles de colesterol, LDL y triglicéridos además de incrementar los niveles de HDL (Labarrios *et al.* 1999).



(a) NaOH, ácido cloroacético, 50 °C, 7 h; (b) HNO₃, ácido acético, 5 °C, 1h;
(c) MeOH, HCl, reflujo, 4 h; (d) EtOH, HCl, reflujo, 4 h.

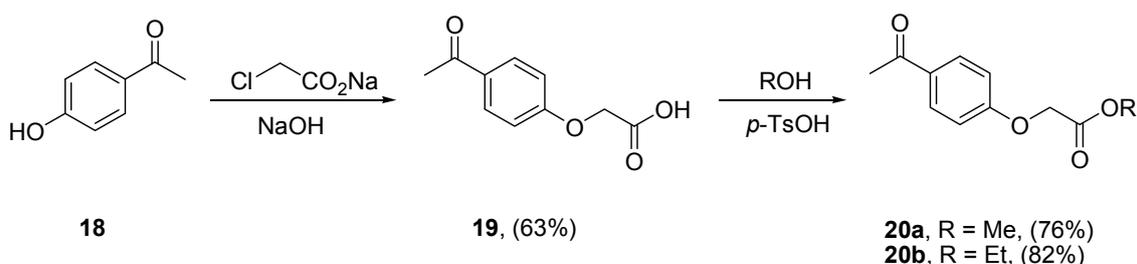
Esquema 3. Síntesis de compuestos derivados de ácidos fenoxiacéticos (Labarrios *et al.* 1999).

Cruz y colaboradores sintetizaron nuevos compuestos análogos de **1**, pero en esta ocasión incrementaron la longitud de la cadena conservando la conjugación del anillo aromático. Partiendo de **14**, realizaron una acilación con una serie de anhídridos en presencia de AlCl₃, obteniendo las cetonas **9a** y **15a-15d**, las cuales por reducción con NaBH₄ obtuvieron los alcoholes **10a** y **16a-16d**. La deshidratación de estos alcoholes con anhídrido acético a reflujo por 12 h les dio como resultado **1** y la serie **17a-17d** (Esquema 4). Nuevamente, estos compuestos también demostraron disminuir los niveles de colesterol y LDL, aunque la serie de los alcoholes fueron los que presentaron la mayor actividad (Cruz *et al.* 2001).



Esquema 4. Síntesis de compuestos derivados del 1,2,4-trimetoxibenceno (Cruz *et al.* 2001).

En el 2005, Zúñiga y colaboradores sintetizaron varios derivados fenoxiacéticos (Esquema 5) en donde se introdujo un grupo acetilo en el anillo aromático, para analizar el efecto de esta modificación estructural sobre la actividad hipolipemiante (Zúñiga *et al.* 2005).



Esquema 5. Síntesis de compuestos fenoxiacéticos análogos a α -asarona (Zúñiga *et al.* 2005).

En ese mismo año, Cassani y colaboradores realizaron estudios de evaluación genotóxica *in vitro* de los análogos de **1 9a**, **9d** y **10b** (Figura 6), los cuales mostraron tener un potencial mutagénico mucho menor con respecto a **1** (Cassani *et al.* 2005).

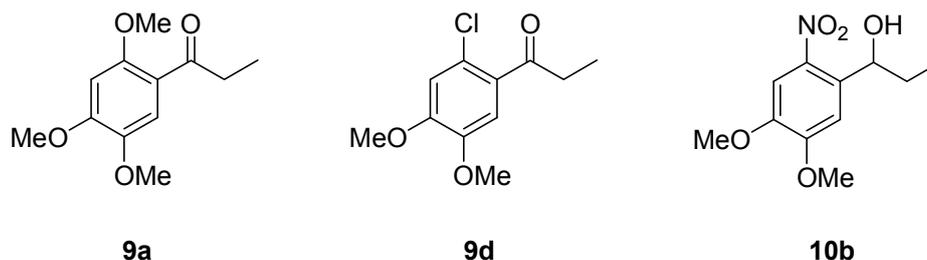
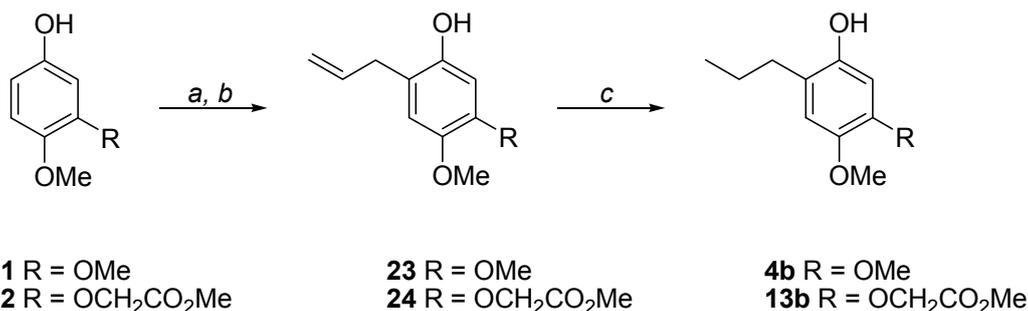


Figura 6. Compuestos evaluados para su actividad genotóxica (Cassani *et al.* 2005).

También con la finalidad de ampliar el perfil farmacológico de varios derivados fenoxiacéticos análogos de **1**, Pérez-Pastén y colaboradores evaluaron la actividad antiplaquetaria *in vitro* de los compuestos **13a-13f** en sangre de voluntarios sanos y también en ratas normolipidémicas, observando que podían ser útiles para el tratamiento de enfermedades trombóticas (Pérez-Pástén *et al.* 2006).

Cuando se reportó que **1** mostraba el mismo mecanismo de acción de las estatinas, las cuales presentan un efecto inhibitorio de la enzima HMGR CoA reductasa (Rodríguez, *et al.* 2003, Medina-Franco *et al.* 2005), se dispuso llevar a cabo la síntesis de compuestos análogos de **1** y fibratos, pero posicionando un grupo hidroxilo en posición *orto* a la cadena lateral. Esto se realizó partiendo del 3,4-dimetoxifenol (**21**) y 5-hidroxi-2-metoxifenoaxiacetato de metilo (**22**), realizando una eterificación con bromuro de alilo y posterior transposición de Claisen, seguida de una reducción por hidrogenación catalítica obteniendo **4b** y **13b** (Esquema 6), siendo evaluados farmacológicamente, mostrando tener actividad hipolipemiente significativa (Mendieta. 2007).



(a) K₂CO₃, Bromuro de alilo, Acetona, 60 °C, 3 h; (b) Decalina, 220 °C, 12 h;
 (c) Pd/C, EtOH, 12 h

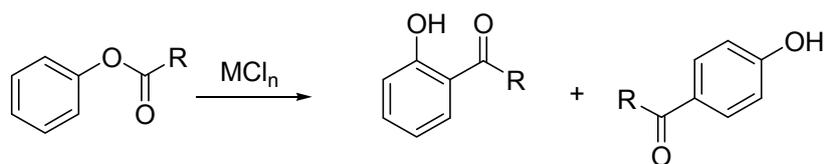
Esquema 6. Análogos a α -asarona con potencial actividad hipolipemiante (Mendieta. 2007).

Como se ha observado, algunos compuestos análogos a **1** han demostrado tener amplia actividad hipolipemiante, en especial los alcoholes **10a-10e** y **16a-16d**. Analizando estos compuestos y considerando los resultados reportados por Medina-Franco y colaboradores, se ha decidido llevar a cabo la síntesis de *orto*-hidroxifenonas y derivados reducidos (Medina-Franco *et al.* 2005).

2.6.- Síntesis de *orto*-hidroxicetonas aromáticas

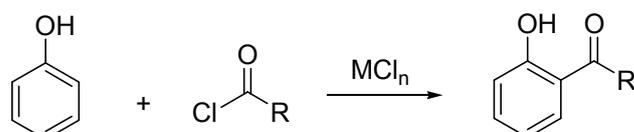
Las *orto*-hidroxifenonas son compuestos ampliamente utilizados en perfumería, metalurgia e industria farmacéutica (Sartori y Maggi, 2006). Algunos compuestos de esta clase son de origen natural como el kakuol (**25b**) (Figura 7), que presenta actividad antihistamínica (Kosuge *et al.* 1978); sin embargo, la mayor parte de ellos son intermediarios importantes en síntesis orgánica de compuestos biológicamente activos como son las chalconas, cumarinas, flavanonas y naftoquinonas (Jones *et al.* 1949). Los métodos de obtención de *orto*-hidroxifenonas son principalmente la transposición de Fries de compuestos aromáticos O-acilados en presencia de un ácido de Lewis y la acilación tipo Friedel-Crafts de fenoles (Esquema 7).

Transposición de Fries



MCl_n = Ácido de Lewis

Acilación tipo Friedel-Crafts



Esquema 7. Métodos comunes en la preparación de *orto*-hidroxifenonas.

La transposición de Fries es una reacción que requiere una mayor cantidad estequiométrica del ácido de Lewis, el más utilizado es $AlCl_3$, aunque también utilizan otros catalizadores como el $TiCl_4$ o $ZrCl_4$. Por otro lado, la acilación directa de fenoles usando $AlCl_3$ también se ha empleado, pero generalmente no es regioselectiva y se requieren condiciones drásticas de reacción, lo que puede ocasionar una desalquilación. Una manera de obtener la *orto*-regioselectividad es por medio de los fenolatos metálicos que han sido empleados para asistir en la acilación directa a la posición *orto*. También se han empleado triflatos como $Sc(OTf)_3$ y $Hf(OTf)_4$ no sólo como catalizadores en la transposición de Fries en ésteres fenólicos, sino también en la *orto*-acilación directa de fenoles (Bensari y Zaveri. 2003).

Por otra parte, también se ha observado que las propiedades ácido-base de los soportes usados en cromatografía tienen un papel importante sobre la selectividad en la catálisis heterogénea, como es el caso de la alúmina en ácido metanesulfónico para la obtención de *o*-hidroxiaril cetonas, ya sea por medio de la transposición de Fries o por acilación directa (Sharghi y Kaboudin. 1998).



También, se ha reportado la *orto*-acilación directa en compuestos hidroxiarilos con ácidos orgánicos en presencia de ácidos de Lewis e irradiación de microondas en condiciones atmosféricas y en ausencia de disolvente, obteniendo excelentes rendimientos (Neaimi y Moradi. 2006).

Jones y colaboradores reportaron la síntesis de *orto*-hidroxi-dimetoxifenonas como precursores en la preparación de cumarinas, partiendo de **21** con cianuros de alquilo y $ZnCl_2$ como catalizador seguida de una hidrólisis, obteniendo rendimientos de bajos a moderados (Jones *et al.* 1949).

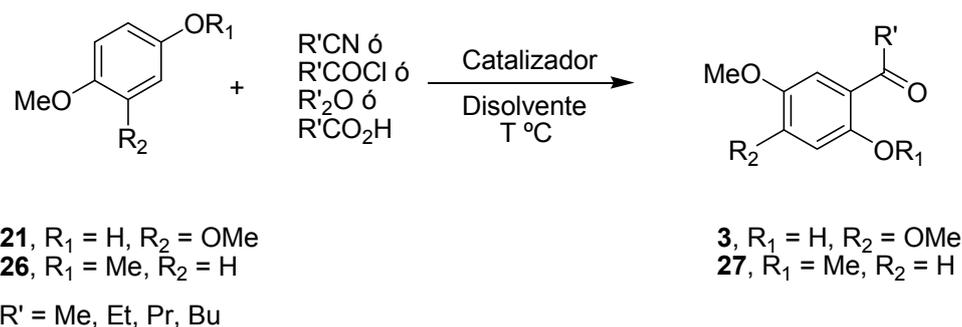
Huls reportó la preparación de **3e** como subproducto en la síntesis de cromonas sustituidas, partiendo de **14** con cloruro de 1,1-dimetilacrilo en presencia de $AlCl_3$ seguido de una reducción por hidrogenación catalítica (Huls 1958).

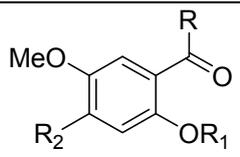
Alvarado y colaboradores prepararon **3a**, empleando $BF_3 \cdot Et_2O$ como catalizador en un excelente rendimiento (Alvarado *et. al.* 1996). Por su parte, Ploypradith y colaboradores reportaron **3a**, como intermediario en la síntesis de lamelarinas empleando condiciones de reacción similares (Ploypradith *et al.* 2003).

Shulgin obtuvo varias *orto*-hidroxifenonas como subproductos en la preparación de 4-alkil-2,5-dimetoxifenilisopropilaminas, partiendo de 1,4-dimetoxibenceno **26**, en cloruros de acilo y $AlCl_3$ como catalizador (Shulgin. 1975).

En la Tabla 3 se muestran las condiciones de reacción empleadas por los diferentes autores en la preparación de *orto*-hidroxifenonas:

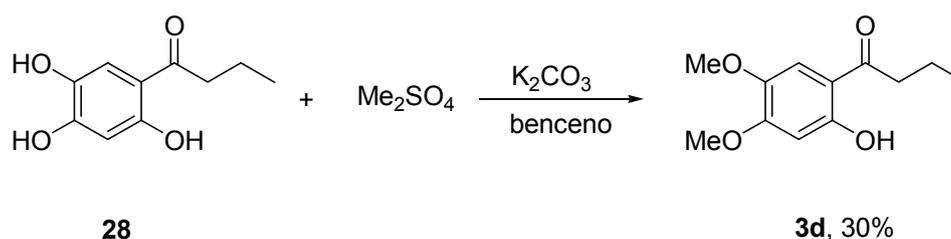
Tabla 3. Preparación de *orto*-hidroxifenonas en diferentes condiciones de reacción.



	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Referencia
	ZnCl ₂	Éter	t.a.	24	47	Jones <i>et al.</i> 1949
3a , R = Me	BF ₃ Et ₂ O	-----	t.a.	24	100	Alvarado <i>et al.</i> 1996
	BF ₃ Et ₂ O	-----	80-90	3	90	Ploypradith <i>et al.</i> 2003
3b , R = Et	ZnCl ₂	Éter	t.a.	24	16	Jones <i>et al.</i> 1949
3c , R = Pr	ZnCl ₂	Éter	t.a.	24	5	Jones <i>et al.</i> 1949
3e , R = <i>i</i> -Bu	AlCl ₃	Éter/CCl ₄	t.a.	12	38	Huls 1958
27a , R = Me	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1	16	Shulgin 1975
27b , R = Et	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1	0.5	Shulgin 1975
27c , R = Pr	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1	0.4	Shulgin 1975
27d , R = Bu	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1	9	Shulgin 1975

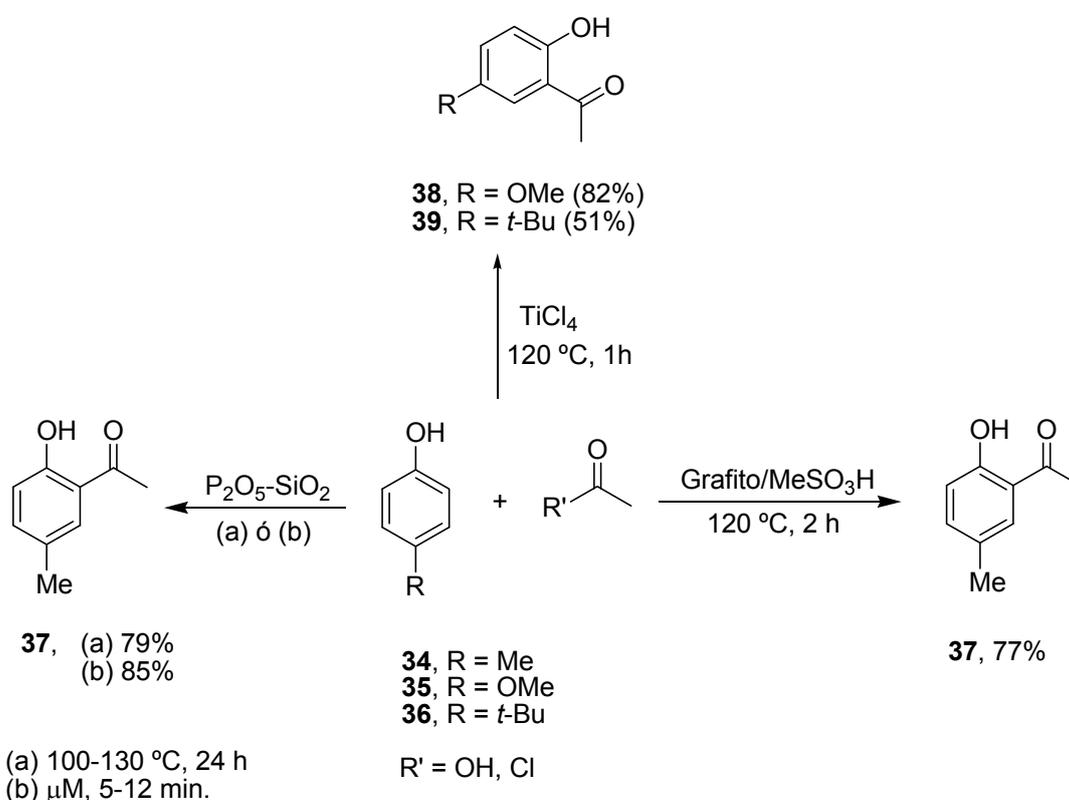
Jones *et al.* 1949, Huls 1958, Shulgin 1975, Alvarado *et al.* 1996, Ploypradith *et al.* 2003.

Por otra parte, Moffett y colaboradores reportaron la síntesis de **3d**, como posible sedante a partir de 2,4,5-trimetoxibutiropfenona **28**, por medio de una metilación (Esquema 8) con un rendimiento de 30% (Moffett *et al.* 1964).



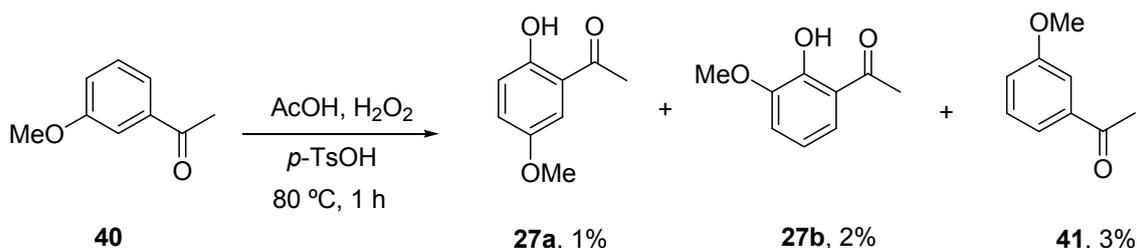
Esquema 8. Preparación de 2-hidroxi-4,5-dimetoxibutiropfenona **3d** (Moffett *et al.* 1964).

irradiación de microondas en ausencia de disolvente, obteniendo buenos rendimientos (Eshghi *et al.* 2003). Otro método de preparación fue reportado por Sharghi y colaboradores, quienes sintetizaron diversas *o*-hidroxifenonas entre ellos **37**, por acilación directa del fenol con ácidos carboxílicos catalizado por una mezcla de grafito y ácido metansulfónico (Sharghi *et al.* 2005). En el mismo contexto, Bensari y Zaveri también reportaron la obtención de *orto*-hidroxifenonas **38** y **39** por acilación directa en presencia de TiCl_4 y cloruros de acilo en ausencia de disolvente en buenos rendimientos (Bensari y Zaveri. 2003) (Esquema 10).



Esquema 10. Preparación de *orto*-hidroxifenonas por acilación directa en diferentes catalizadores (Bensari y Zaveri. 2003, Eshghi *et al.* 2003, Sharghi *et al.* 2005).

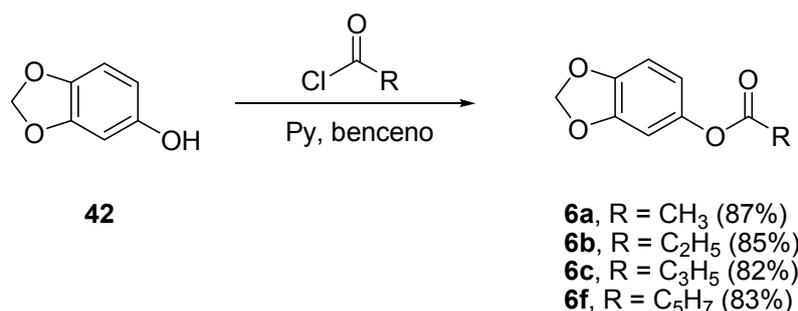
Otra manera de obtener *orto*-hidroxifenonas fue reportada por Bjørsvik y colaboradores por medio de una reacción de sustitución electrofílica aromática empleando H_2O_2 , ácido acético y *p*-TsOH como sistema oxidante en acetofenonas metoxi-sustituidas, sin embargo los rendimientos fueron bastante bajos (Bjørsvik *et al.* 2005) (Esquema 11).



Esquema 11. Preparación de *orto*-hidroxifenonas a partir de **40** (Bjørsvik *et al.* 2005).

2.7.- *orto*-hidroxi-4,5-metilendioxfenonas

Los ésteres de 3,4-metilendioxfenilos se han reportados por Beroza, como posibles sinérgicos con las piretrinas, esto lo hizo partiendo de sesamol (**42**) con cloruros de acilo en piridina y benceno como disolvente obteniendo buenos rendimientos (Beroza *et al.* 1956) (Esquema 12).



Esquema 12. Preparación de diversos ésteres 3,4-metilendioxfenilos como sinérgicos con piretrinas (Beroza. 1956).

Takuo y colaboradores aislaron e identificaron los principios activos de la planta *Asiasari radix* (*Asarium heterotropoides*), la cual es ampliamente usada en la medicina tradicional china como antitusígeno y expectorante, encontrando cuatro principios activos, entre ellos la 2-hidroxi-4,5-metilendioxiopropiofenona (**25b**) (Kakuol), que es conocida como sustancia antihistamínica (Kosuge *et al.* 1978).

Posteriormente, De Díaz y Gottlieb aislaron diversas propiofenonas del extracto etanólico del arbusto *Piper marginatum*, el cual crece en la región amazónica y es empleado en la medicina popular contra los cólicos (De Díaz y Gottlieb. 1979). Los compuestos reportados fueron **25b**, **25c** y **26** (Figura 7).

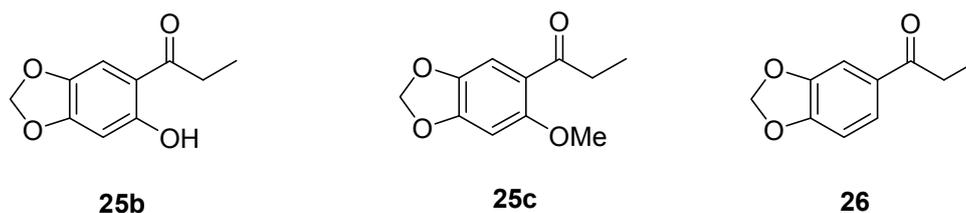
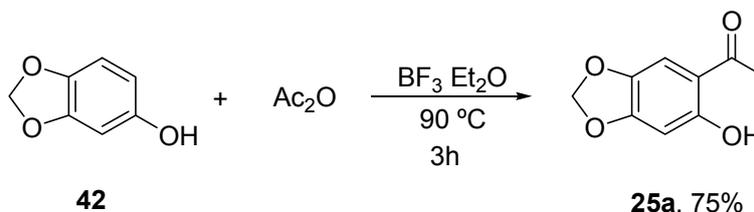


Figura 7. Propiopenonas aisladas de *Piper marginatum* (De Díaz y Gottlieb. 1979)

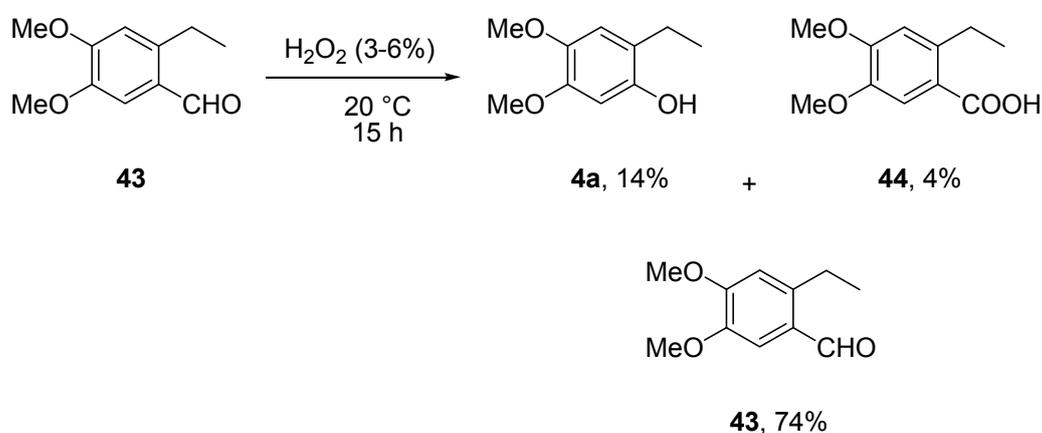
Únicamente Witiak y colaboradores han reportado la preparación de **25a**, como intermediario en la síntesis de dihidroxibenzopiranoonas, partiendo de sesamol (**42**), en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador y Ac_2O , obteniendo un buen rendimiento (Witiak *et al.* 1988) (Esquema 13).



Esquema 13. Preparación de 2-hidroxi-4,5-metilendioxi-acetofenona **9a** (Witiak *et al.* 1988).

2.8.- Síntesis de 2-alkil-4,5-dimetoxifenoles

Späth y colaboradores reportaron la síntesis de **4a**, a partir de 2-etil-4,5-dimetoxibenzaldehído (**43**) y H_2O_2 (Esquema 14), con bajo rendimiento (Späth *et al.* 1940).



Esquema 14. Preparación de 2-etil-4,5-dimetoxifenol **4a** (Späth *et al.* 1940).

El compuesto **4b** fue preparado por Arnold y Bortnick en 1943, a partir de **23** por medio de hidrogenación catalítica empleando el catalizador de Adams (PtO_2), sin embargo no se reporta el rendimiento obtenido (Arnold y Bortnick, 1943). Asimismo Yassa y colaboradores reportan como componentes del aceite esencial de la especie endémica de Irán *Zeravschania pastinacifolia* a los compuestos **1** y **4b** (Figura 8) (Yassa *et al.* 2003).

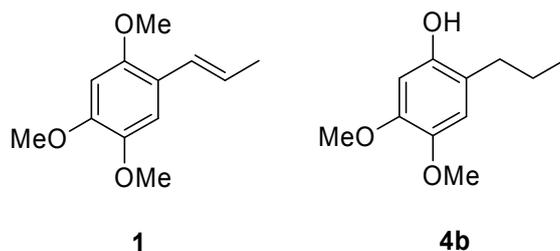
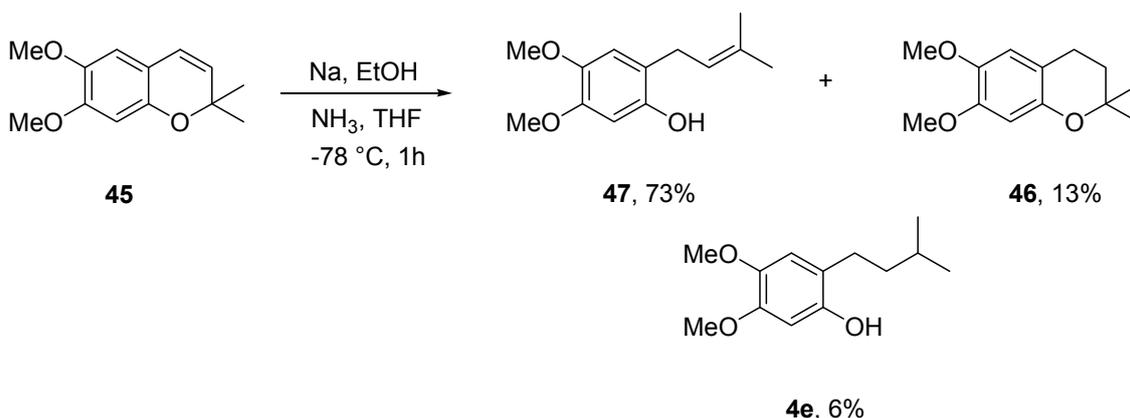


Figura 8. Constituyentes de la planta endémica *Zeravschania pastinacifolia* (Yassa *et al.* 2003).

Para el caso del compuesto **4e**, Aniol y Wawrzeńczyk reportaron su obtención como subproducto en la reducción de Birch del cromeno precoceno II (**46**). Esto lo hicieron empleando sodio en EtOH pero el rendimiento obtenido para **4e** fue muy bajo (Aniol y Wawrzeńczyk, 1994) (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención de **4e** (Aniol y Wawrzeńczyk, 1994).

Con base en lo anterior, resulta de interés establecer una metodología para la preparación de *orto*-hidroxifenonas, en buen rendimiento, ya sea por medio de la transposición de Fries a partir de sus ésteres correspondientes o por acilación directa del fenol.



3.- JUSTIFICACIÓN

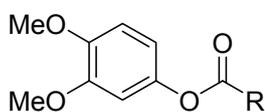
Debido al creciente índice de mortalidad por padecimientos asociados con altos niveles de lípidos, resulta de gran interés la búsqueda de nuevos fármacos o prototipos de ellos. En la actualidad, el uso de fármacos que disminuyen los niveles de colesterol presentan efectos colaterales adversos para el ser humano, por lo que es necesaria la búsqueda de nuevos compuestos que presenten una mayor actividad hipolipidémica y menores efectos colaterales.

4.- OBJETIVO GENERAL

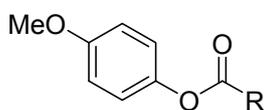
Sintetizar *orto*-hidroxifenonas y *orto*-alquil fenoles análogos a α -asarona (1), para determinar su potencial com agentes hipolipemiantes.

4.1.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

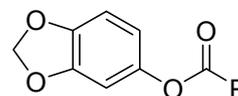
4.1.1.- Sintetizar los aril alcanosatos **2**, **5**, y **6** mediante O-acilación de 3,4-dimetoxifenol (**21**), sesamol (**42**) y 4-metoxifenol (**35**).



2



5

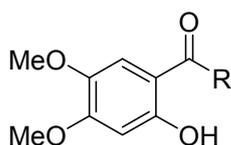


6

- a, R = Me
- b, R = Et
- c, R = Pr
- d, R = Bu
- e, R = *i*-Bu

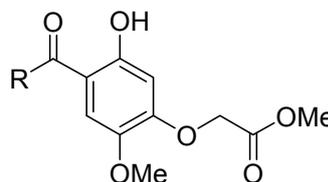
4.1.2.- Sintetizar 2-hidroxi aril fenonas **3**, por transposición tipo Fries de los aril alcanosatos **2**.

4.1.3.- Sintetizar 2-hidroxiarilfenonas **3** y **7**, mediante acilación directa tipo Friedel-Crafts de 3,4-dimetoxifenol (**21**) y 5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (**22**).



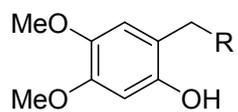
3

- a, R = Me
- b, R = Et
- c, R = Pr
- d, R = Bu
- e, R = *i*-Bu

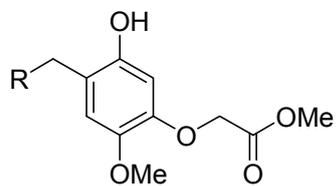


7

4.1.4.- Obtención de los alquilfenoles **4** y **8** a partir de las *orto*-hidroxifenonas correspondientes.



4



8

- a, R = Me
- b, R = Et
- c, R = Pr
- d, R = Bu
- e, R = *i*-Bu

5.- METODOLOGIA

5.1.- Síntesis de compuestos análogos de (1).

La preparación de los compuestos análogos de (1) se llevará a cabo de acuerdo al esquema retrosintético mostrado en la Figura 9. Los alquilfenoles homólogos de **1**, **4** y **8** se obtendrán de la reducción de las *orto*-hidroxifenonas **3** y **7**, y éstas a su vez se prepararán empleando dos rutas alternativas, que son la transposición de Fries a partir de los alcanosatos de metoxifenilo y por reacción de acilación tipo Friedel-Crafts de los fenoles **21** y **22**.

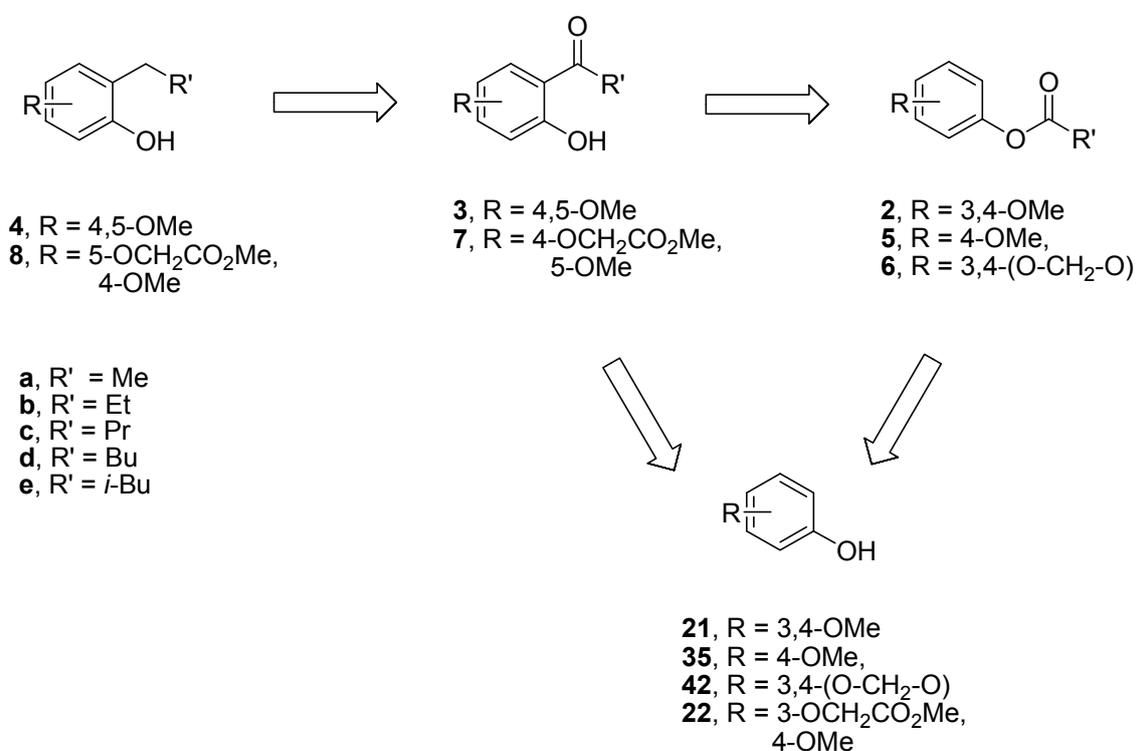


Figura 9. Esquema retrosintético en la síntesis de análogos de α -asarona (1).



5.2- Evaluación de la actividad hipolipidémica para los compuestos análogos de α -asarona (1).

La actividad hipolipidémica de los compuestos se determinará en ratones normo e hiperlipidémicos, midiendo los siguientes parámetros en plasma: colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos.

5.2.1.- Método de inducción de hiperlipidemia por Tyloxapol (Silva *et al.* 2001).

1.- Se usaran ratones macho ICR con peso de 24 ± 3 g, los cuales se colocarán en lotes de 8 en jaulas metálicas con piso de reja a 22°C y 60-65% de humedad relativa.

2.- Se administraran con 0 (vehículo), 25, 50 y 100 mg de los compuestos. Una hora después los tres últimos grupos se administraran con tritón WR 1339 en dosis de 400 mg/Kg por vía intraperitoneal, 22 h después se hará una segunda administración a todos los grupos con 0, 25, 50 y 100 mg de los compuestos.

3.- Después de dos horas se tomarán muestras sanguíneas por punción retroorbital y el plasma será analizado en un equipo Selectra para la determinación de colesterol, triglicéridos, LDL mediante kits comerciales.



6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1.- Síntesis de 3,4-dimetoxifenol (**21**) y 5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (**22**).

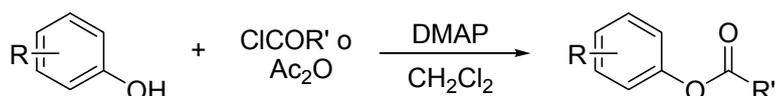
Para la preparación de las *orto*-hidroxifenonas, se utilizaron como materia prima 3,4-dimetoxifenol (**21**), 4-metoxifenol (**35**), sesamol (**42**) y 5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (**22**). Los fenoles **21** y **22** se sintetizaron aplicando la metodología descrita en Mendieta 2007.

6.2.- Síntesis de ésteres fenólicos

6.2.1.- Síntesis de alcanoatos de 3,4-dimetoxifenilo (**2**), 4-metoxifenilo (**5**) y 3,4-metilendioxfenilo (**6**).

Estos compuestos se prepararon como intermediarios para la obtención de la serie de *orto*-hidroxifenonas **3**, **25** y **38** por medio de la transposición de Fries. Se hicieron reaccionar los fenoles **21**, **35** y **42** con Ac_2O para la obtención de **2a**, **5a** y **6a**, mientras que la obtención de **2b-2e**, **5b-5e** y **6b-6e** se partió de los mismos fenoles y los correspondientes cloruros de acilo en presencia de 0.5 equivalente molar de *N,N'*-dimetilamino piridina (DMAP) como base y CH_2Cl_2 como disolvente. En el Tabla 4 se muestran los rendimientos aislados y las señales características de los compuestos de *O*-acilación obtenidos.

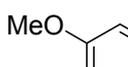
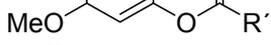
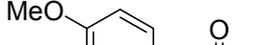
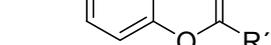
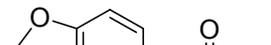
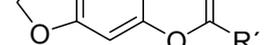
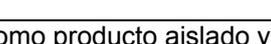
Tabla 4. Obtención de los compuestos **2**, **5** y **6** y datos espectroscópicos relevantes.



21, R = 3,4-(OMe)₂
35, R = 4-OMe
42, R = 3,4-(O-CH₂-O)

R' = Et, Bu, *i*-Bu

2a, R = 3,4-(OMe)₂, R' = Me
2b, R = 3,4-(OMe)₂, R' = Et
2d, R = 3,4-(OMe)₂, R' = Bu
5a, R = 4-OMe, R' = Me
5b, R = 4-OMe, R' = Et
6a, R = 3,4-(O-CH₂-O), R' = Me
6b, R = 3,4-(O-CH₂-O), R' = Et
6d, R = 3,4-(O-CH₂-O), R' = Bu
6e, R = 3,4-(O-CH₂-O), R' = *i*-Bu

Estructura	Producto (%) ^a	IR (cm ⁻¹) (C=O)	¹³ C (ppm) (C=O)	Referencia
	2a , 89	1759	169.6	Orphanos y Taurins. 1966, Beroza, 1956
	2b , 89	1758	172.9	----
	2d , 94	1756	----	----
	5a , 99	1758	169.6	----
	5b , 94	1756	179.2	----
	6a , 96	1761	169.7	Orphanos y Taurins. 1966, Beroza, 1956
	6b , 97	1755	173.3	Beroza, 1956
	6d , 93	1758	172.2	Beroza, 1956
	6e , 99	1752	171.8	-----

^a Como producto aislado y purificado.

En el caso del compuesto **2b**, el espectro de IR muestra una banda de absorción en 1758 cm⁻¹ correspondiente a la tensión del C=O del grupo éster y resalta la ausencia de la banda ancha del grupo hidroxilo en 3441 cm⁻¹. El espectro de RMN ¹H muestra una señal triple en 1.23 ppm que integra para los tres protones del metilo (H-9), y una señal con multiplicidad de cuarteto en 2.58 ppm con *J* = 7.5 Hz que integra para los dos protones del metileno (H-8). Las señales de los hidrógenos del anillo aromático aparecen desplazados en 6.61 ppm con *J* de 8.4 y 2.1 Hz atribuible al H-6, la señal en 6.63 ppm con *J* de 2.1 Hz es atribuida al H-2 y la señal en 6.80 ppm con *J* de 8.4 Hz se le asigna al H-5 (Figura 10). El espectro de RMN ¹³C, presenta una señal en 172.3 ppm que corresponde al grupo carbonilo del éster (C-7).

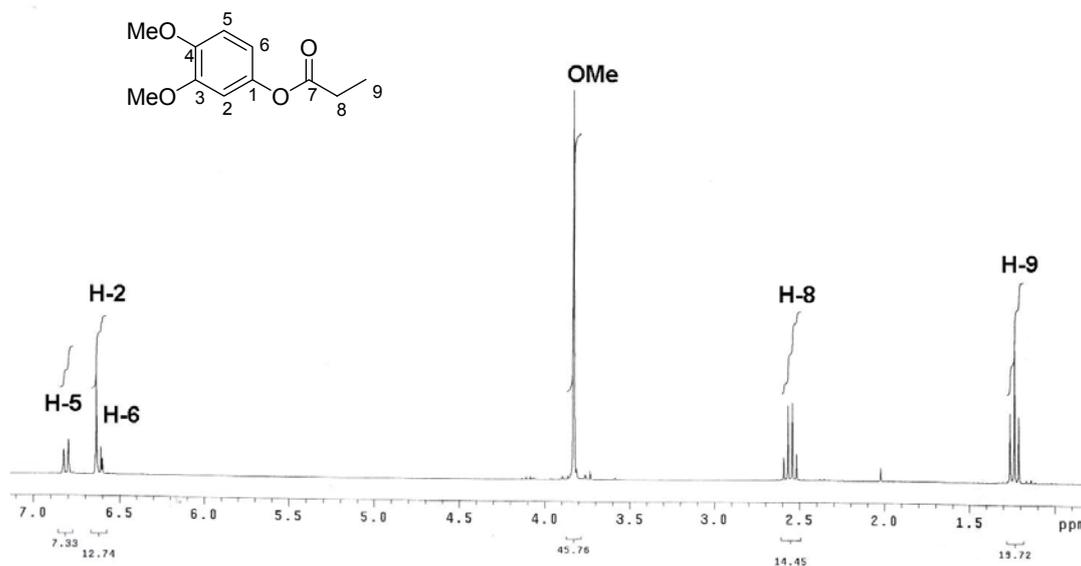


Figura 10. Espectro de RMN ^1H de **2b** (300 MHz, CDCl_3)

Para el compuesto **5b** el espectro de IR muestra una banda de absorción en 1756 cm^{-1} correspondiente a la tensión del $\text{C}=\text{O}$ del grupo éster; resalta la ausencia de la banda ancha del grupo hidroxilo alrededor de 3300 cm^{-1} . El espectro de RMN ^1H muestra las señales características de una cadena de etilo con una señal triple en 1.23 ppm debida al grupo metilo y una señal con multiplicidad de cuarteto en 2.54 ppm con $J = 7.5\text{ Hz}$, que integra para dos protones. Además en 6.86 y 6.98 ppm aparece el sistema típico de AA' BB' de un anillo aromático *para*-sustituido (Figura 11).

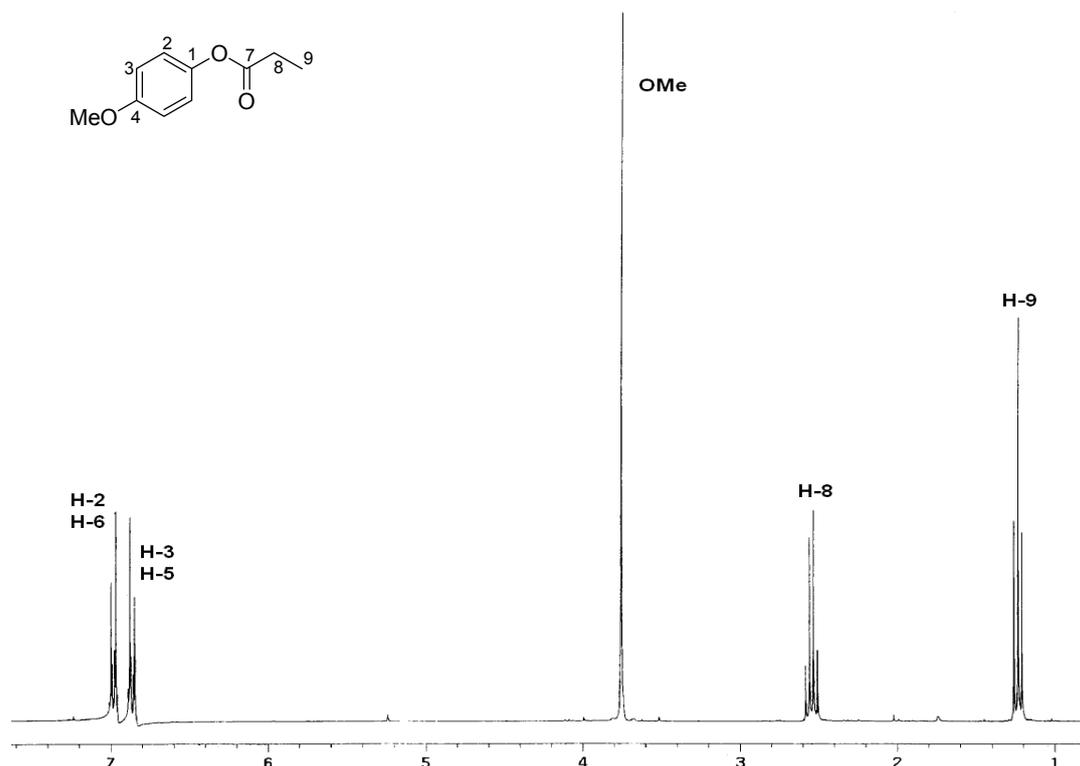


Figura 11. Espectro de RMN ^1H de **5b** (300 MHz, CDCl_3).

Para el compuesto **6e**, en la Figura 12, el espectro de RMN ^1H muestra una señal doble en 1.03 ppm que integra para 6 hidrógenos con J de 6.6 Hz, que se atribuye a los dos metilos de la cadena de isopropilo, la señal múltiple en 2.21 ppm que integra para el protón del metino (H-10) y la señal doble en 2.39 ppm con J de 6.9 Hz que integra para los protones del metileno (H-9). La señal simple en 5.94 ppm corresponde al metileno del dioxol (H-7). La señal en 6.50 ppm con J de 8.4 y 2.4 Hz, corresponde al H-6, la señal con J de 2.4 Hz, se atribuye al H-2 y la señal con J de 8.4 Hz se asigna al H-5.

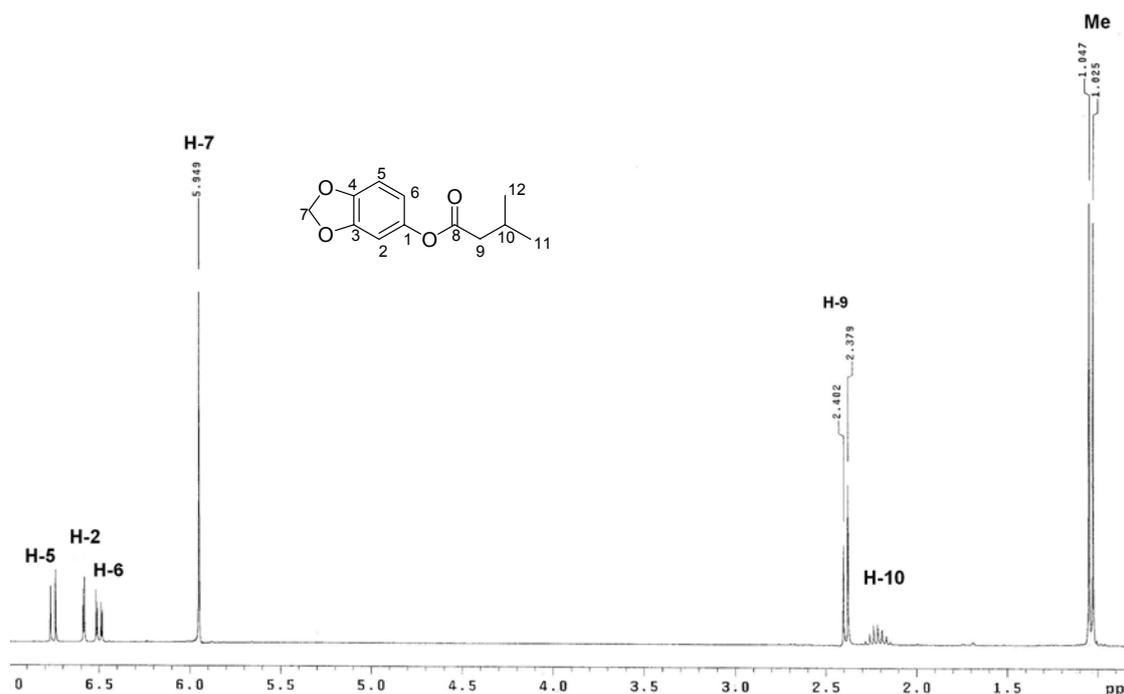


Figura 12. Espectro de RMN ^1H de **6e** (300 MHz, CDCl_3).

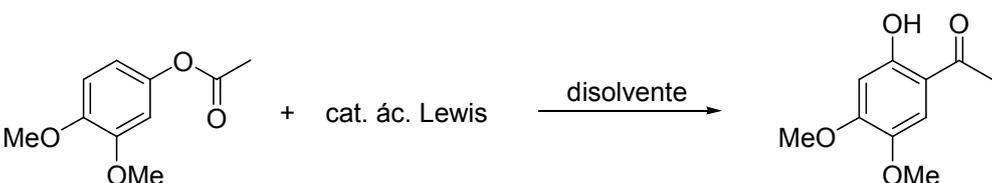
6.3.- Síntesis de *orto*-hidroxifenonas

6.3.1.- Transposición de Fries de alcanosatos

Para la preparación de la serie de compuestos **3a-3e**, se consideró utilizar dos rutas de síntesis con la finalidad de establecer una metodología que nos permita obtenerlos a escala de 5 g. La primera ruta fue por medio de la transposición de Fries a partir de la serie **2a-2e**, utilizando ZnCl_2 y AlCl_3 como catalizadores. En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos.

Como se observa, al utilizar un disolvente no polar como PhNO_2 a $60\text{ }^\circ\text{C}$ se obtuvo el producto **3a** en un rendimiento moderado, empleando AlCl_3 como catalizador, pero al incrementar la temperatura el producto se descompuso. En el caso del ZnCl_2 con PhNO_2 no hay formación del producto, con lo cual fue necesario cambiar de disolvente, como DMF; sin embargo, el rendimiento obtenido fue muy bajo; se concluye entonces que el catalizador y el disolvente son de suma importancia en el desempeño del proceso (Tabla 5).

Tabla 5. Rendimientos obtenidos de **3a** por transposición de Fries.



Ensayo	Ácido Lewis	Equiv. (mol)	Disolvente	Temperatura (° C)	Tiempo (h)	3a (%) ^a
1	AlCl ₃	2.0	PhNO ₂	60	12	40
2	AlCl ₃	2.0	PhNO ₂	120	18	----
3	ZnCl ₂	2.0	PhNO ₂	60	18	----
4	ZnCl ₂	2.0	DMF	120	24	11

^a Producto aislado al cabo de la purificación.

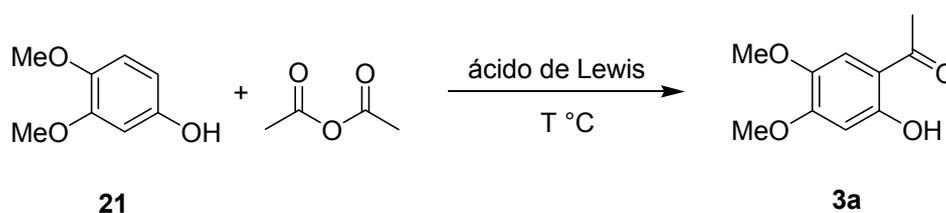
Se consideró también que el bajo rendimiento podría deberse a la coordinación del AlCl₃ con los grupos metoxilo, ocasionando una desactivación del anillo. Se cambió el catalizador al ZnCl₂; sin embargo, a pesar de que se dejó más tiempo de reacción y se incrementó la temperatura, no se obtuvo el producto deseado (Tabla 5, ensayos 3 y 4).

También se empleó P₂O₅/SiO₂ (2:1) como catalizador bajo irradiación de microondas o condiciones térmicas, con la finalidad de optimizar las condiciones de reacción y obtener los productos en corto tiempo. Sin embargo, los productos dieron en muy bajo rendimiento (10%), probablemente debido a la baja potencia de irradiación proporcionada por el equipo (200 W), por lo que, será necesario evaluar posteriormente a una mayor potencia (700 W) (Naeimi y Moradi. 2006).

6.3.2.- Síntesis de *orto*-hidroxifenonas por acilación tipo Friedel-Crafts

Se ensayó entonces la síntesis de *orto*-hidroxifenonas a partir de una acilación tipo Friedel-Crafts, empleando cloruros de acilo en presencia de diferentes ácidos de Lewis como catalizadores. Usando a **21** como materia prima, se ensayaron diferentes condiciones, relación equimolar catalizador-materia prima, temperatura y tiempo, los resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Rendimientos obtenidos de **3a** por acilación directa.



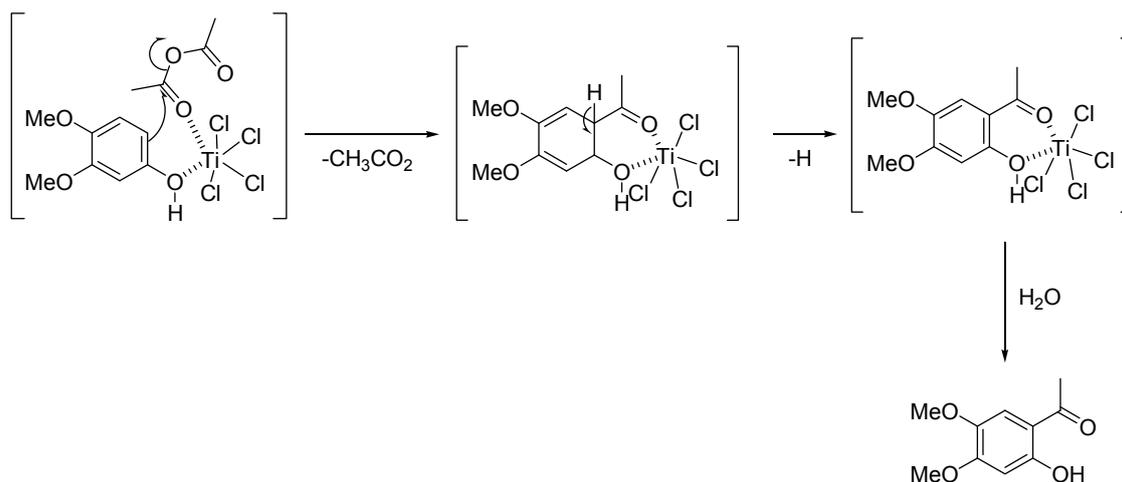
Ensayo	Ácido Lewis	Equiv. (mol)	Ac ₂ O Equiv. (mol)	Disolvente	Temperatura (° C)	Tiempo (h)	3a (%) ^a
1	TiCl ₄	4.0	1.5	CH ₂ Cl ₂	t. a.	12	18
2	TiCl ₄	2.0	1.5	CH ₂ Cl ₂	t. a.	12	29
3	TiCl ₄	1.1	1.5	-----	110	1	49
4	SnCl ₄	1.1	1.5	-----	90	3	53
5	BF ₃ Et ₂ O	2.0	5.0	-----	80	3	82

^a Producto aislado.

En los ensayos 1 y 2 se observó que a mayor cantidad de catalizador el rendimiento obtenido del producto es menor, esto podría deberse a que el catalizador desestabiliza al sustrato ocasionando que el intermediario forme productos de polimerización. El ensayo 3 nos permitió observar que en menor cantidad de catalizador y condiciones térmicas en corto tiempo de reacción, se incrementa el rendimiento, pero se formó un producto de desmetilación.

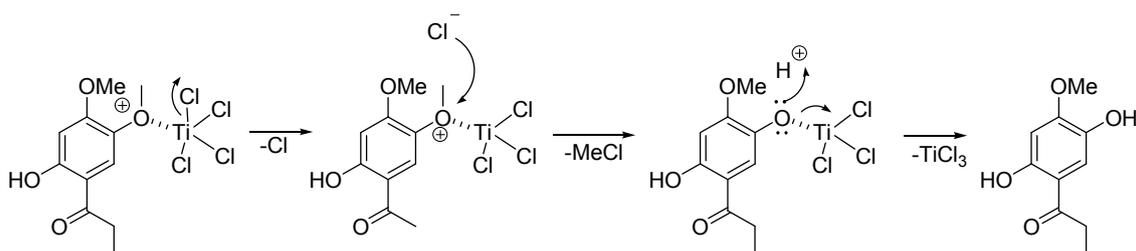
Para los ensayos 5 y 6 se cambió de catalizador e incrementó la equivalencia molar de Ac₂O para poder llevar a cabo la reacción, en condiciones térmicas por 3 horas, obteniéndose para ambos casos un mejor rendimiento.

Por tanto, los mejores rendimientos se obtuvieron al utilizar BF₃ · Et₂O o SnCl₄ como catalizadores en ausencia de disolvente, lo que coincide con lo reportado por Ploypradith *et al.* 2003, Naeimi y Moradi. 2006. La formación del compuesto **3a** en bajo rendimiento mediante catálisis con TiCl₄ puede deberse como resultado de la fuerte coordinación del metal con el átomo de oxígeno del carbonilo y del grupo hidroxilo. Aunque favorece la regioselectividad en la posición *orto* e incrementa la electrofilicidad del ión acilio también ocasiona una inhibición de la deslocalización de los pares de electrones del grupo hidroxilo hacia el anillo aromático disminuyendo su nucleofilicidad (Esquema 16) (García *et al.* 2003).



Esquema 16. Mecanismo de reacción en la acilación de **3a** bajo catálisis con TiCl_4 .

Cabe mencionar que, el TiCl_4 provocó desmetilación de uno de los grupos metoxilo, hecho que es conocido y se explica en el Esquema 17 (García *et al.* 2003).



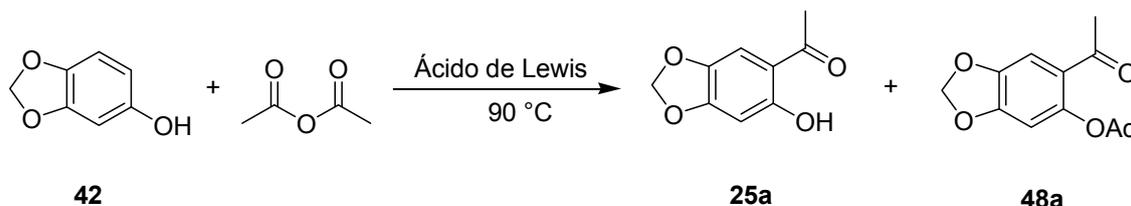
Esquema 17. Mecanismo de reacción en la desmetilación.

Durante la purificación de los compuestos **3**, se obtuvieron cristales de **3a** que resultaron adecuados para ser analizados por cristalografía de Rayos X, la estructura por una parte permite ver la disposición de los grupos sustituyentes, especialmente del grupo hidroxilo con el carbonilo de la cetona permitiendo la formación de un puente de hidrógeno, lo cual estabiliza la conformación del grupo acetilo. Asimismo, conocer la estructura tridimensional permitirá establecer las posibles interacciones con el sitio activo de la enzima, si es que éste compuesto presenta actividad.

6.3.2.1.- Síntesis de acetofenonas derivadas del sesamol (42)

Se llevó a cabo el ensayo de acilación directa con **42**, usando diversos catalizadores (Tabla 7). Se observó que el rendimiento fue bajo y que al SnCl_4 se obtuvo una doble acilación.

Tabla 7. Productos obtenidos de **9a** por la acilación **42**.



Ensayo	Ácido Lewis	Equiv. (mol)	Ac ₂ O Equiv. (mol)	Tiempo (h)	25a (%) ^a	48a (%) ^a
1	TiCl ₄	1.1	1.5	3	29	----
2	SnCl ₄	1.1	1.5	3	----	66
3	BF ₃ · Et ₂ O	2.0	5.0	3	43	----

^a Producto aislado y purificado.

Para los ensayos 1 y 3 los bajos rendimientos se explican por los productos de polimerización que se forman durante el proceso de reacción. En el ensayo 2, únicamente se obtiene el compuesto de doble acilación, esto puede ser a que se lleva a cabo en primera instancia la O-acilación, seguida de la C-acilación.

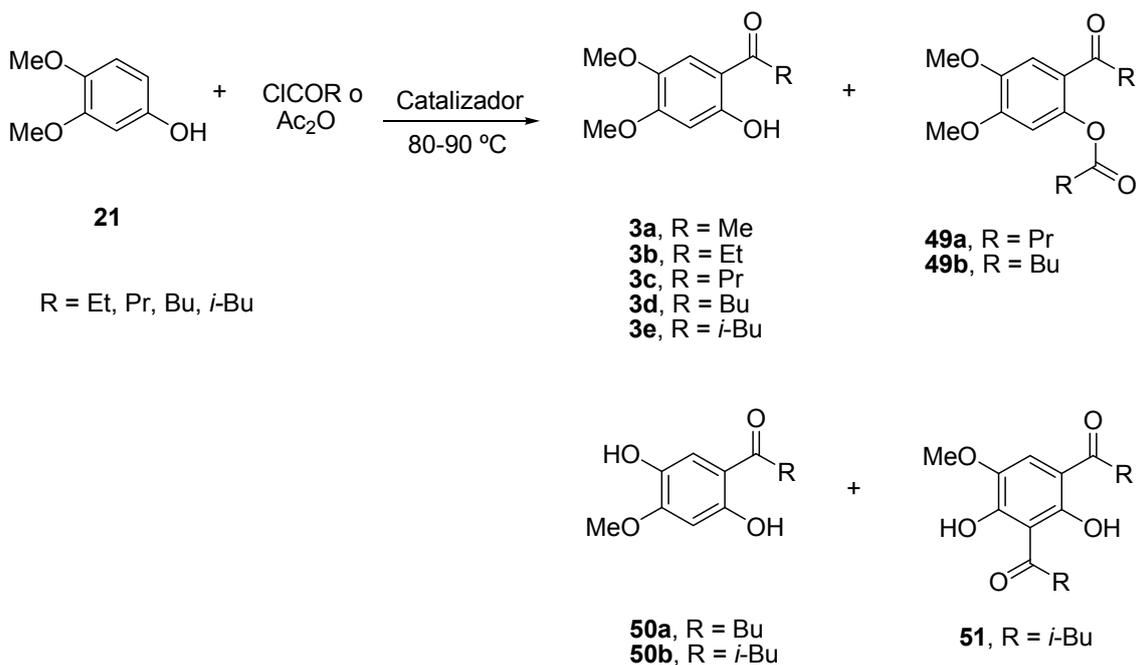
Con base en los resultados obtenidos, se dispuso preparar los compuestos empleando los catalizadores $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y SnCl_4 . Aunque el uso de SnCl_4 propició una doble acilación, el rendimiento obtenido fue aceptable, por lo que se consideró modificar las condiciones de reacción con el fin de evitar o minimizar la O-acilación. Se disminuyó la cantidad de catalizador y de cloruro de acilo o anhídrido, sin embargo en todos los casos se obtuvo la doble acilación.



6.3.2.2.- Síntesis de la serie 2-hidroxi-4,5-dimetoxifenonas (**3a-3e**)

Los compuestos se prepararon a partir de **21**, por medio de una acilación tipo Friedel-Crafts utilizando Ac_2O para **3a**, y cloruros de acilo para la serie **3b-3d** en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o SnCl_4 como catalizadores a 80-90 °C (Tabla 8).

Tabla 8. Productos obtenidos en la acilación de **21** y datos espectroscópicos selectos.



Producto	SnCl ₄ (%) ^a	BF ₃ Et ₂ O (%) ^a	IR (cm ⁻¹) (C=O)	¹ H (ppm) (OH)	¹³ C (ppm) (C=O)	Referencia
3a	53	82	1637	12.67	202.0	Jones <i>et al.</i> 1949, Alvarado <i>et al.</i> 1996, Ploypradith <i>et al.</i> 2003.
3b	57	81	1615	12.74	204.8	Jones <i>et al.</i> 1949
3c	39	81	1632	12.81	204.2	Jones <i>et al.</i> 1949, Moffett <i>et al.</i> 1964.
3d	64	84	1629	12.74	204.5	----
3e	49	84	1629	12.89	204.1	Huls. 1958
50a	9	----	1603, 1630	----	164.2, 176.8	----
50b	14	----	1635, 1608	12.66	164.9, 205.2	----
51a	10	----	1638, 1608	5.50 12.66	205.2	----
51b	10	----	1638, 1610	5.24 12.72	204.9	----
52	5	----	1744 1628	1.75 5.42	205.3 208.4	----

^a Como producto aislado y puro.

Como se observa en la Tabla anterior, al utilizar SnCl₄ como catalizador se obtienen subproductos, esto puede explicarse a que en primera instancia se da una O-acilación y posteriormente una transposición de Fries, pero sigue



reaccionando para dar una doble acilación y posterior desmetilación de uno de los grupos metoxilo; esto se dedujo por análisis cromatográfico. Para el catalizador de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se obtiene únicamente el producto deseado en buen rendimiento; se sugiere que presenta el mismo mecanismo de reacción con respecto a SnCl_4 , pero sin la doble acilación y desmetilación.

Todos los productos obtenidos en esta serie se caracterizaron por técnicas espectroscópicas. A manera de ejemplo se describe la elucidación estructural para el producto **3d**, que no se ha reportado en la literatura.

En el espectro de RMN ^1H (Figura 13), se aprecian las señales del grupo butilo que aparecen en 0.97 ppm para el CH_3 (H-11), en 1.43, 1.72 y 2.88 ppm aparecen las señales correspondiente de los metilenos. También se observan las señales de los protones del anillo tetrasustituido; donde la señal simple en 6.45 ppm corresponde a H-3 debido al efecto de protección de los grupos hidroxilados de los sustituyentes y la señal simple en 7.09 ppm que corresponde a H-6, ya que presenta un efecto de protección menor ocasionado por el carbonilo de la cetona. Por último la señal simple en 12.89 ppm corresponde al hidroxilo que se desplaza hasta campo bajo por la existencia de un enlace por puente de hidrógeno con el grupo carbonilo.

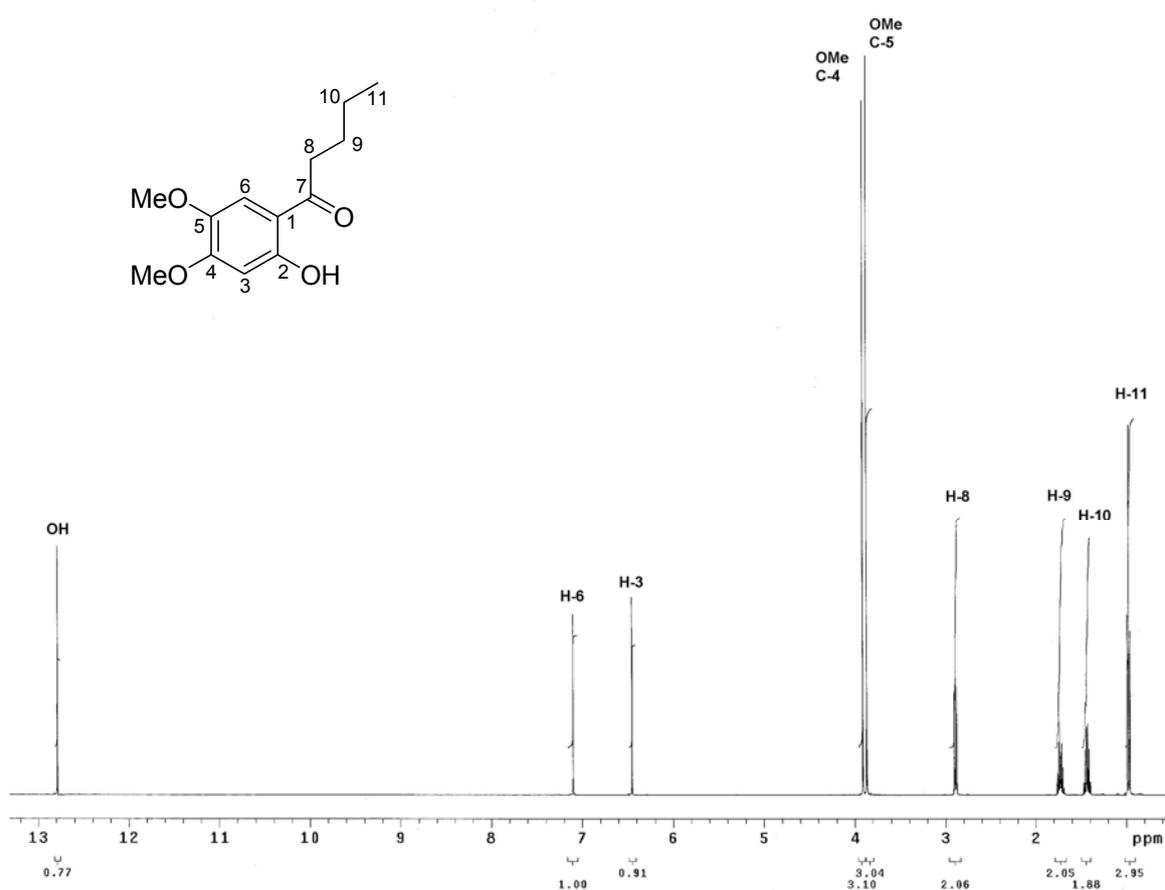


Figura 13. Espectro de RMN ^1H de **3d** (500 MHz, CDCl_3)

El espectro de RMN- ^{13}C (Figura 14) muestra las señales de los carbonos de la cadena butílica en 13.8 ppm para el CH_3 (C_{11}), para los metilenos CH_2 (C_{10} , C_9 , y C_8) aparecen en 22.4, 26.5 y 37.7 ppm, respectivamente. También se aprecian las señales correspondientes de los carbonos C-H (H-3 y H-6) del anillo aromático en 100.5 y 112.2 ppm, respectivamente. La señal en 204.1 ppm corresponde al carbono del grupo carbonilo de la cetona (C_7).

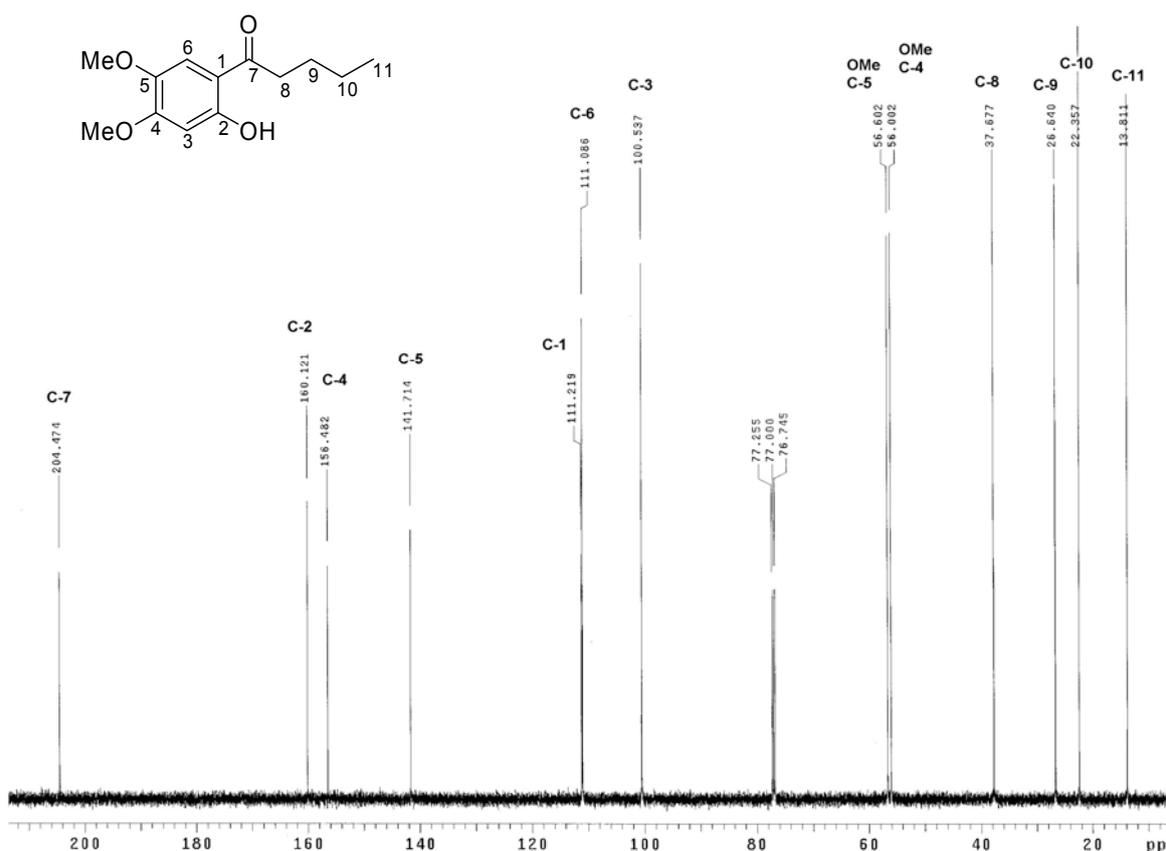


Figura 14. Espectro de RMN ¹³C de **3d** (126 MHz, CDCl₃)

El espectro de HMQC (Figura 15) ayudó a la correcta asignación de los carbonos en la estructura **3d** observando las correlaciones heteronucleares a un enlace. Sin embargo, fue de mayor utilidad el experimento de HMBC (Figura 16) para la asignación de los carbonos cuaternarios, por ejemplo la correlación de H-6 con los carbonos cuaternarios base de oxígeno C₂ y C₄, y de H-3 con C₅ y C₁, así como la interacción de los grupos metoxilo con C₄ y C₅. Además se observó la interacción del OH con C₁ y C₂.

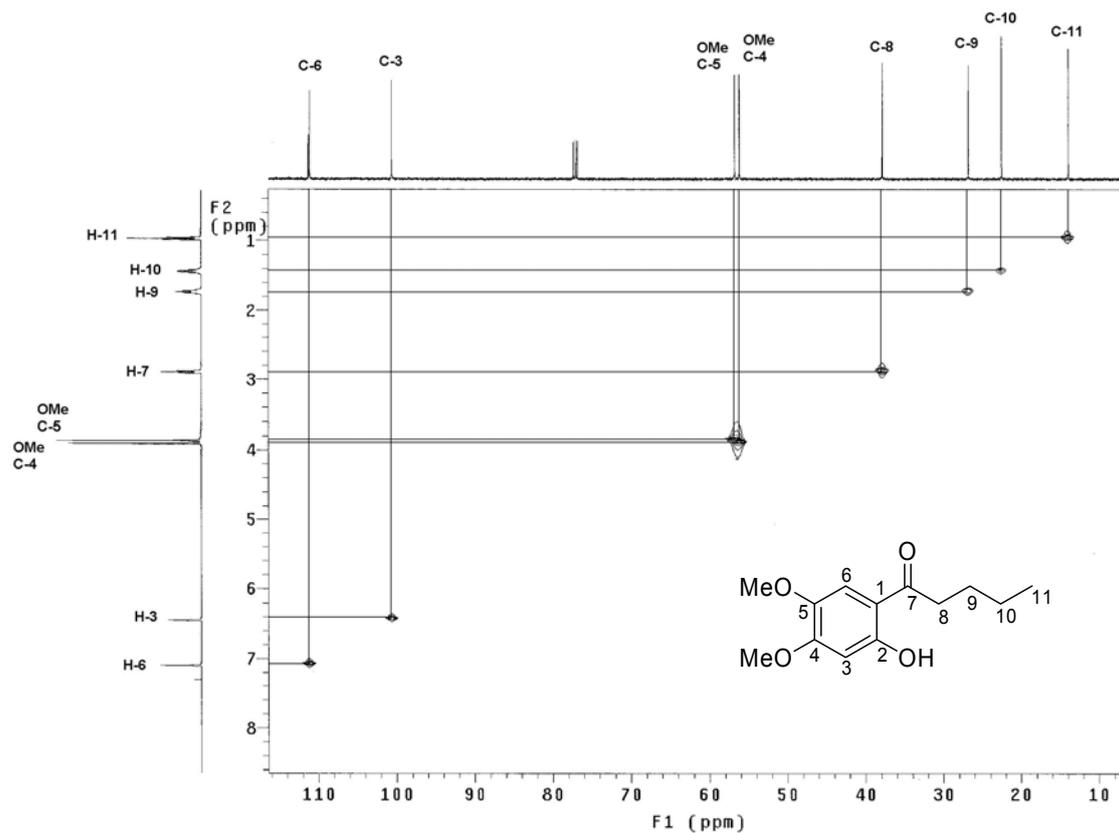


Figura 15. Espectro de HMBC de **3d**.

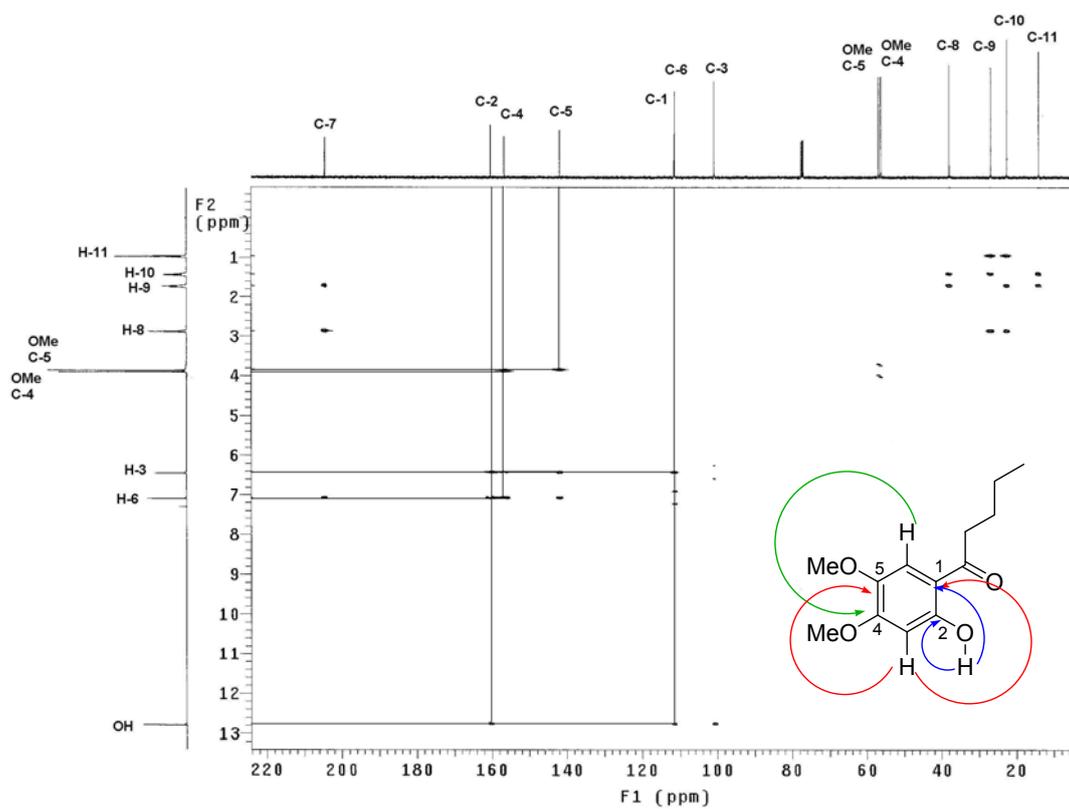


Figura 16. Espectro de HMBC **3d**.

De igual manera se purificaron y caracterizaron los subproductos de la acilación con SnCl_4 como catalizador. Como ejemplo, se toma el compuesto **50a**, en donde el espectro de IR muestra dos señales en 1603 y 1630 cm^{-1} que corresponden a los dos grupos carbonilo además, resalta la ausencia de la banda ancha atribuible al grupo hidroxilo en 3300 cm^{-1} . En la Figura 17 en RMN ^1H , se observa la presencia de dos cadenas de butilo, donde los metilos CH_3 de las cadenas aparecen en 1.03 y 1.13 ppm , la señal múltiple en 1.79 ppm corresponde a los protones metileno H-13 y H-9; y las señales en 2.57 y 2.66 ppm corresponden a los metilenos adyacentes a los grupos carbonilo (H-8 y H-12). Las señales en 6.81 (H-6) y 7.53 (H-3) ppm como singuletes muestran los protones del anillo aromático. Por otra parte, no se observa la señal del grupo hidroxilo a campo bajo.

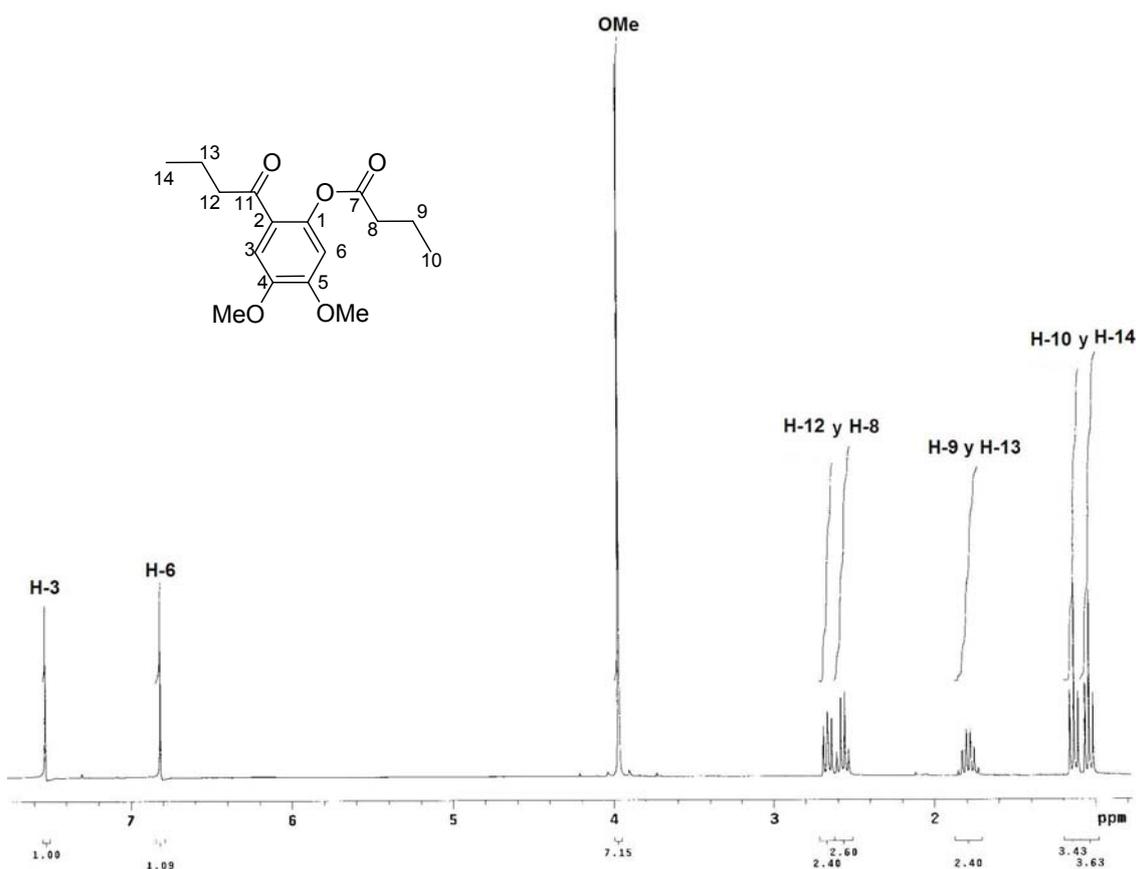


Figura 17. Espectro de RMN ^1H de **50a** (300 MHz, CDCl_3)

Otro subproducto obtenido en la acilación con SnCl_4 fue el compuesto **51a**, donde el espectro de RMN ^1H (Figura 18) muestra las señales características de la cadena butílica y la presencia de un metoxilo con desplazamiento en 3.91 ppm como una señal simple que integra para tres hidrógenos, además se observa la presencia de dos grupos hidroxilo en 5.50 ppm (OH) y 12.66 ppm (OH-C₂).

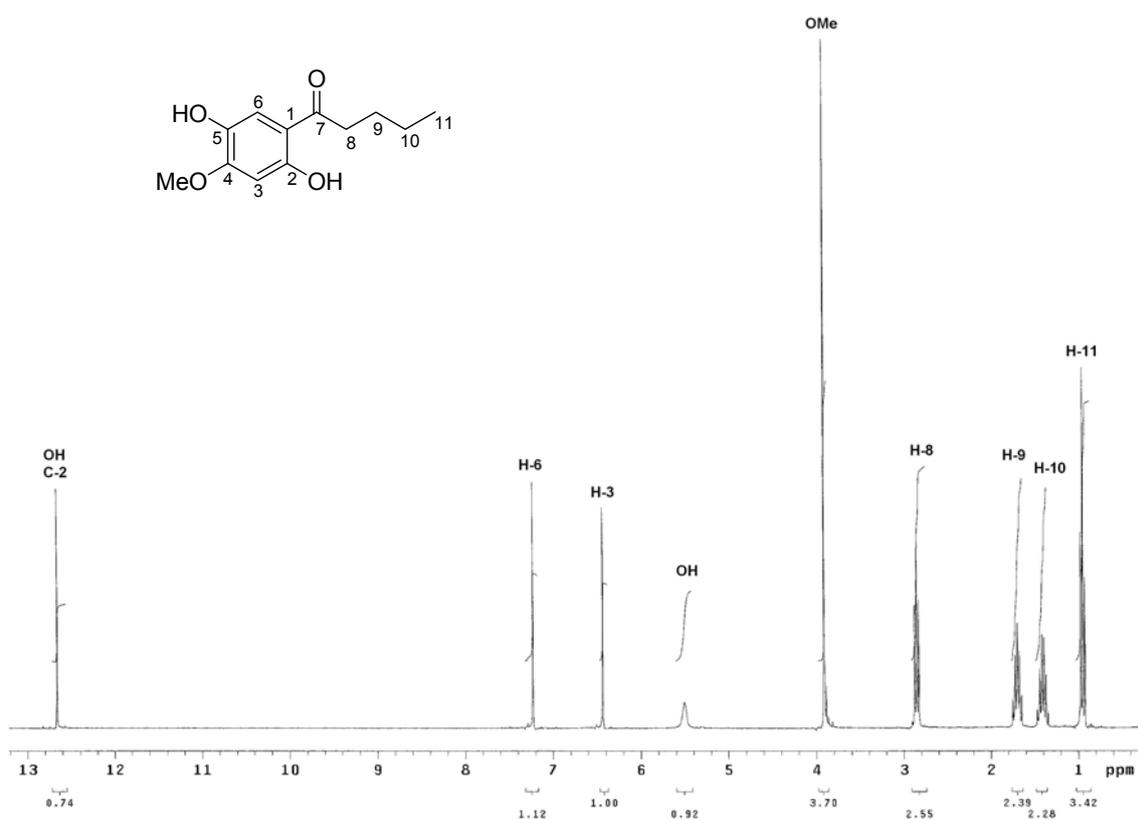
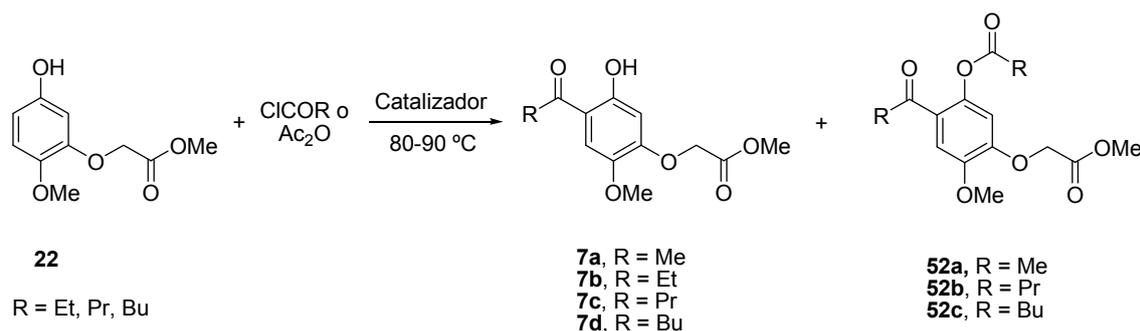


Figura 18. Espectro de RMN ^1H de **51a** (300 MHz, CDCl_3).

6.4.- Síntesis de *orto*-hidroxicetonas fenoxiacéticas (**7a-7d**)

Los compuestos se prepararon a partir de **22**, empleando las mismas condiciones de reacción para la serie **3**, utilizando Ac_2O para **7a**, y cloruros de acilo para **7b-7d**, bajo catálisis con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y SnCl_4 como ácidos de Lewis a 80-90 °C (Tabla 9).

Tabla 9. Productos obtenidos en la acilación de **22** y datos espectroscópicos selectos.



Producto	SnCl ₄ (%) ^a	BF ₃ Et ₂ O (%) ^a	IR (cm ⁻¹) (C=O)	¹ -H (ppm) (OH)	¹³ -C (ppm) (C=O)
7a	49	87	1770, 1633	12.54	168.0, 202.2
7b	47	86	1754, 1639	12.62	168.0, 204.8
7c	33	85	1771, 1631	12.68	168.0, 204.6
7d	32	71	1762, 1628	12.68	168.0, 204.8
52a	7	----	1739, 1689, 1643	----	167.9, 168.1, 175.0
52b	5	----	1759, 1634, 1606	----	164.6, 168.4, 176.9
52c	9	----	1756, 1633, 1606	----	165.1, 168.3, 177.0

^a Como producto aislado y puro.

Los productos obtenidos de esta serie fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas. Además, ninguno de ellos se encuentra reportado en la literatura.

En el caso del producto **7d** el espectro de RMN ¹H (Figura 19) muestra las señales de la cadena butílica, donde aparece el metilo (H-11) desplazado a 0.96 ppm, los metilenos H-10 y H-9 en 1.42 y 1.72 ppm, respectivamente; y el metileno H-8 adyacente al grupo carbonilo aparece en 2.89 ppm con multiplicidad de triplete. La señal que aparece como singulete a 4.37 ppm corresponde al metileno H-12 de la cadena acetoxílica. Las dos señales como singuletes en 6.31 y 7.15 ppm se atribuyen a los protones H-6 y H-3 del anillo aromático. La señal simple en 12.68 ppm pertenece al protón del hidroxilo.

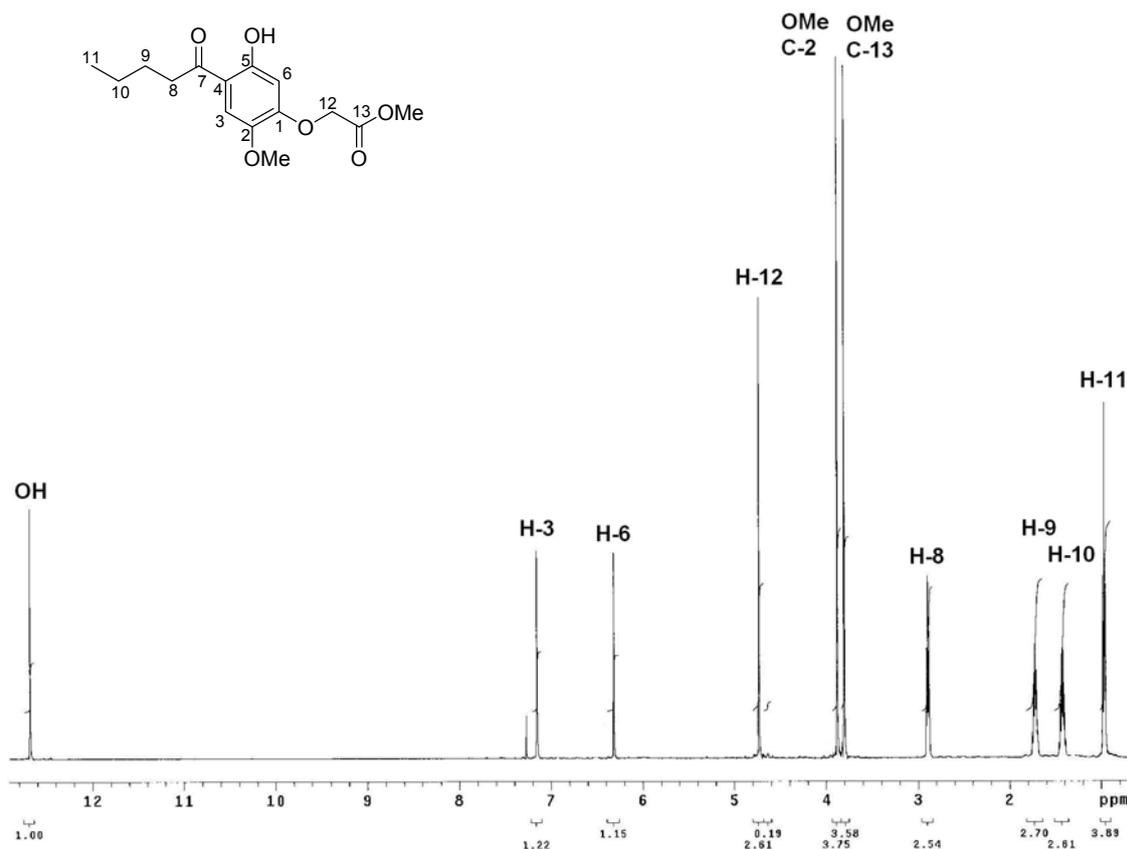


Figura 19. Espectro de RMN ^1H de **7d** (500 MHz, CDCl_3).

De manera similar se purificaron y caracterizaron los subproductos obtenidos de la acilación con SnCl_4 como catalizador. Como ejemplo se analiza el compuesto **52a**, donde el espectro de RMN ^1H (Figura 20) muestra dos metilos CH_3 (H-10 y H-8) en 2.49 y 2.63 ppm, respectivamente. La señal simple en 4.80 ppm corresponde al metileno (H-11) además, de que no se observa la presencia del grupo hidroxilo. En el espectro de RMN- ^{13}C , las señales en 167.9, 168.1 y 175.0 ppm corresponden a los grupos carbonilo presentes en la molécula (ver anexo).

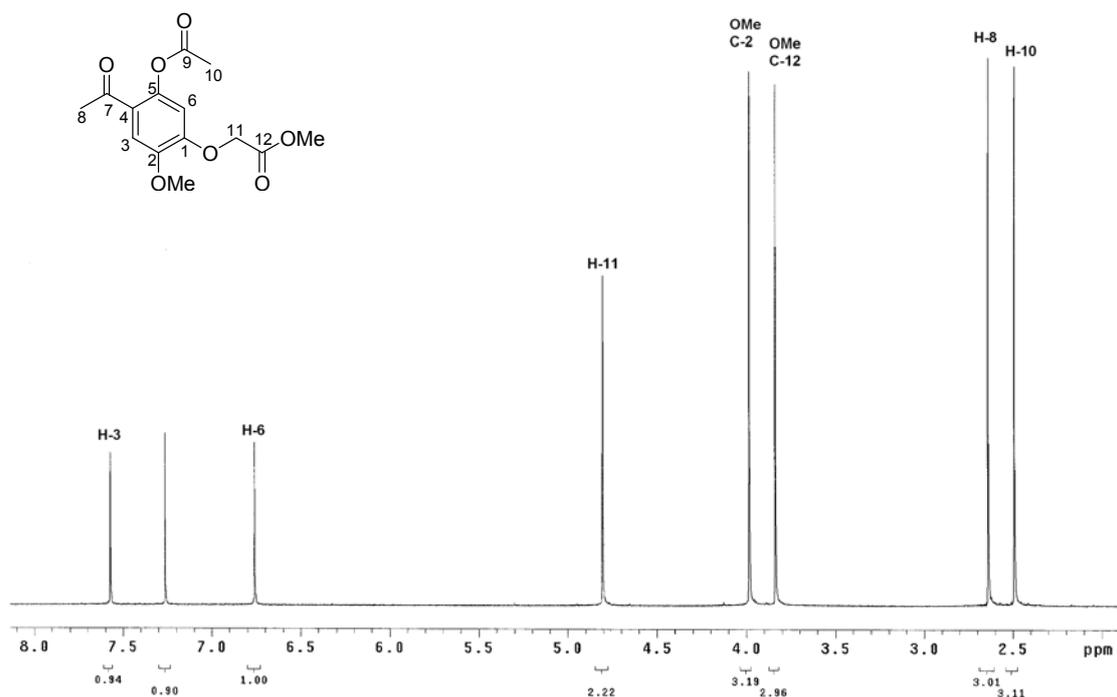
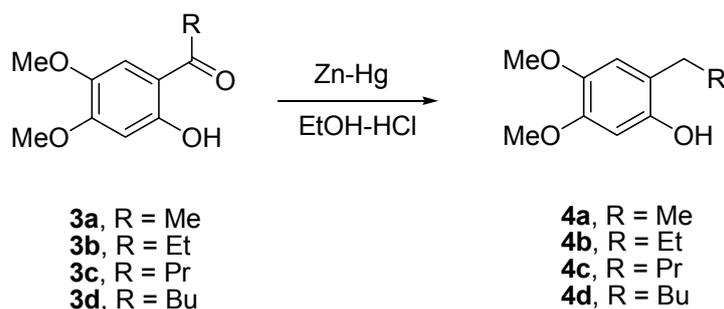


Figura 20. Espectro de RMN ¹H de **53a** (500 MHz, CDCl₃).

6.5.- Síntesis de *orto*-alquil-4,5-dimetoxifenoles (**4a-4d**)

Con la finalidad de evaluar la importancia del grupo carbonilo en la actividad biológica, se dispuso preparar los derivados de cadena saturada **4a-4d**, a partir de la serie de compuestos **3a-3d**, empleando la reducción de Clemmensen. Este procedimiento consistió en calentar a reflujo las *orto*-hidroxifenonas **3a-3d** con amalgama de Zn-Hg con proporción molar 1:10, respectivamente, en HCl acuoso y EtOH como disolvente (Tabla 10).

Tabla 10. Productos obtenidos en la reducción de la serie **3** y datos espectroscópicos selectos.



Producto (%) ^a	IR (cm ⁻¹) (OH)	¹ -H (ppm) (OH)	Referencia
4a , 77	3276	5.04	Späth <i>et al.</i> 1940
4b , 59	3445	5.36	Arnold y Bortnick. 1945, Yassa <i>et al.</i> 2003.
4c , 59	3325	4.59	----
4d , 75	3337	4.62	----

^a Producto aislado

Los compuestos obtenidos de esta serie se caracterizaron por técnicas espectroscópicas. Como ejemplo se describe la elucidación estructural para el producto **4c** que no está reportado en la literatura.

El espectro de RMN ¹H del compuesto **4c** (Figura 21), se observa una cadena saturada de butilo, donde la señal con multiplicidad de triplete a 0.94 ppm correspondiente al metilo H-10. Las señales de los metilenos H-9 y H-8 aparecen como multipletes en 1.38 y 1.56 ppm, respectivamente; la señal con multiplicidad de triplete en 2.52 ppm corresponde al metileno H-7 adyacente al anillo aromático. La señal simple en 4.59 ppm corresponde al protón del hidroxilo (OH). Las señales de los protones del anillo aromático aparecen en 6.42 ppm, que corresponde al H-6 por efecto de protección de los grupos hidroxilados de los sustituyentes y la señal en 6.63 ppm corresponden a H-3 que sólo presenta un efecto de protección por parte del grupo metoxilo.

El espectro de RMN ¹³C (Figura 22), muestra una señal en 14.0 ppm que corresponde al metilo C₁₀, las señales en 22.5, 29.2 y 32.4 ppm, corresponden a la señales de los metilenos C₉, C₇ y C₈ respectivamente. Además, es notoria

la ausencia de la señal del grupo carbonilo con respecto al espectro del precursor.

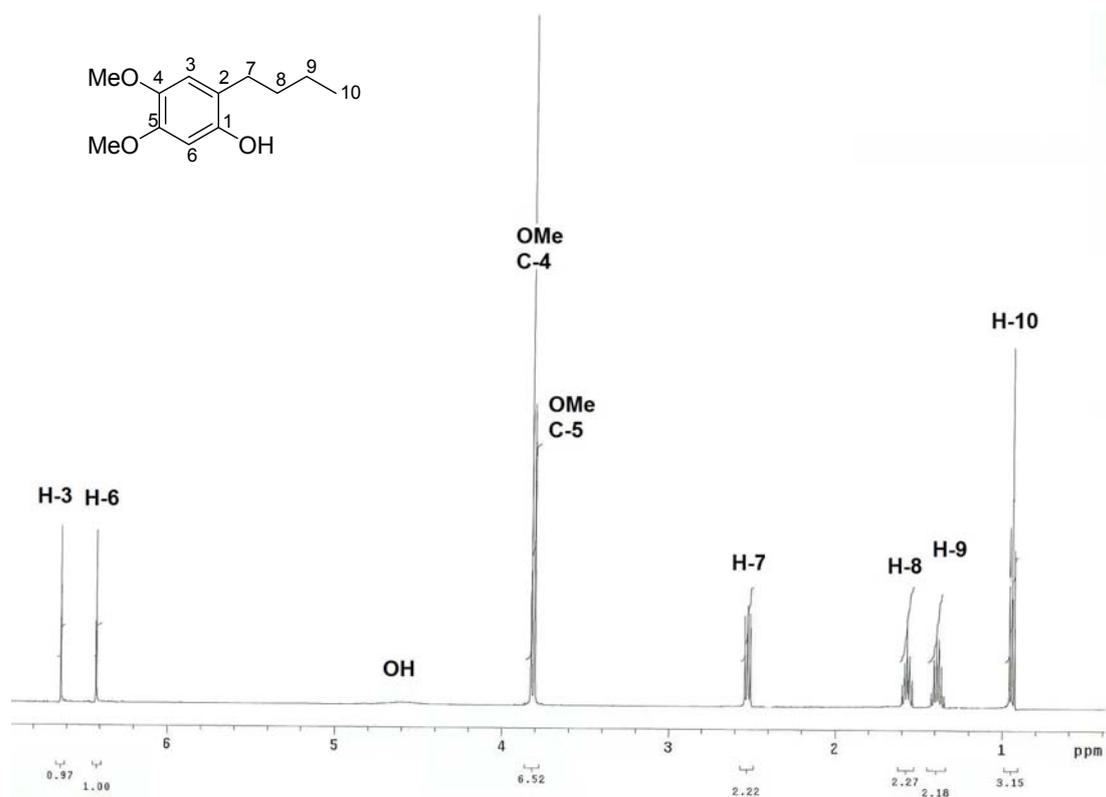


Figura 21. Espectro de RMN ^1H de **4c** (500 MHz, CDCl_3).

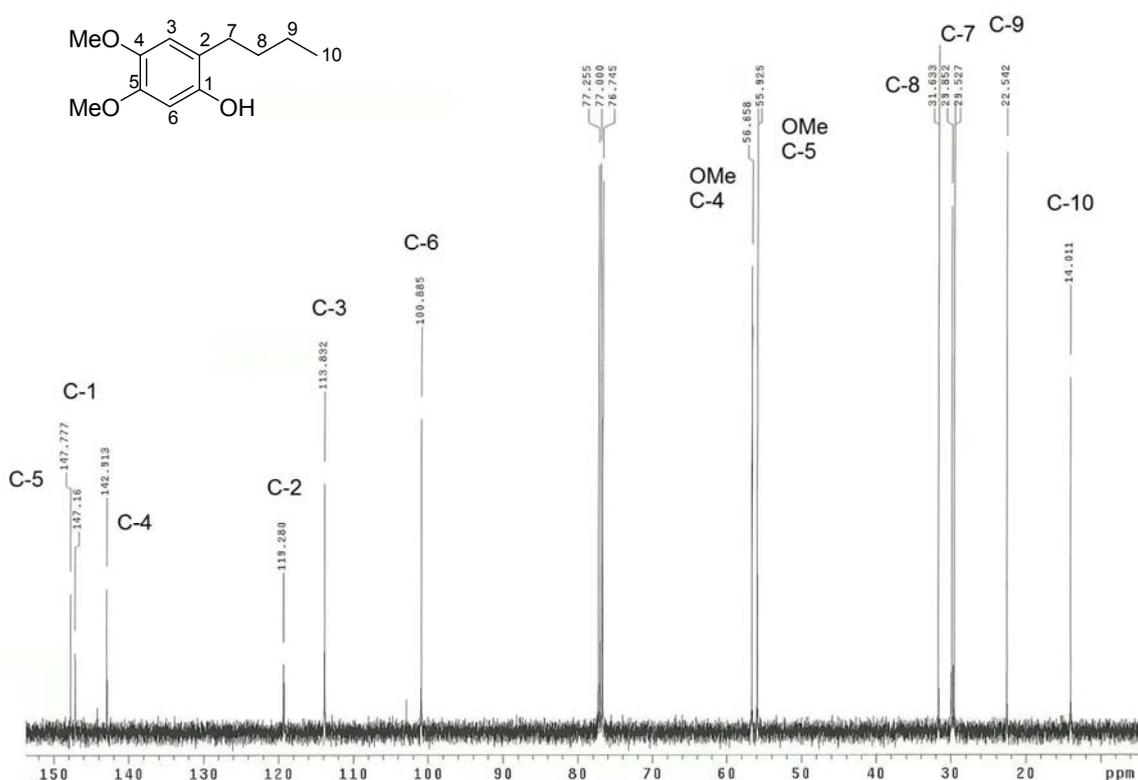
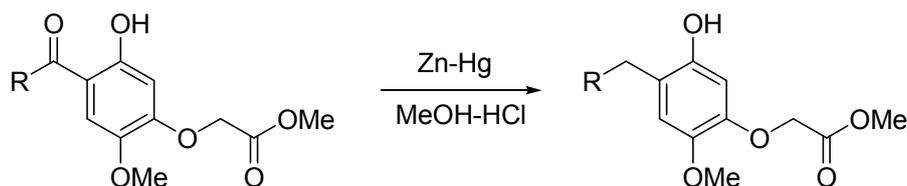


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C de **4c** (126 MHz, CDCl_3).

6.7.- Síntesis de 4-alkil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetatos de metilo (8a-8d)

Estos compuestos fueron preparados a partir de la serie **7a-7d**, empleando las mismas condiciones de reacción para la serie **4**, con amalgama de Zn-Hg, HCl acuoso y MeOH como disolvente, ya que al utilizar EtOH se lleva a cabo una reacción de transesterificación (Tabla 11).

Tabla 11. Productos obtenidos en la reducción de la serie **8** y datos espectroscópicos selectos.



7a, R = Me
7b, R = Et
7c, R = Pr
7d, R = Bu

8a, R = Me
8b, R = Et
8c, R = Pr
8d, R = Bu

Producto (%) ^a	IR (cm ⁻¹) (C=O)	¹ H (ppm) (OH)	¹³ C (ppm) (C=O)
13a , 42	1748	5.94	170.0
13b , 61	1747	5.64	170.0
13c , 44	1771	4.73	169.7
13d , 43	1769	4.73	169.7

^a Producto aislado

En el espectro de RMN ¹H (Figura 23) para el compuesto **8d**, se observan las señales características de una cadena alquílica, donde la señal con multiplicidad de triplete en 0.89 ppm corresponde al grupo metilo H-11. La señal múltiple en 1.34 ppm corresponde a los metilenos H-10 y H-9, la señal múltiple en 1.57 ppm para el metileno H-8 y la señal con multiplicidad de triplete en 2.51 ppm corresponde al metileno H-7 adyacente al anillo aromático. Las señales simples en 3.78 y 3.81 ppm corresponden a los metoxilos (OCH₃); la señal simple en 4.63 ppm se atribuye al metileno (H-12) de la cadena acetoxílica. El grupo hidroxilo aparece como singulete ancho en 4.76 ppm.

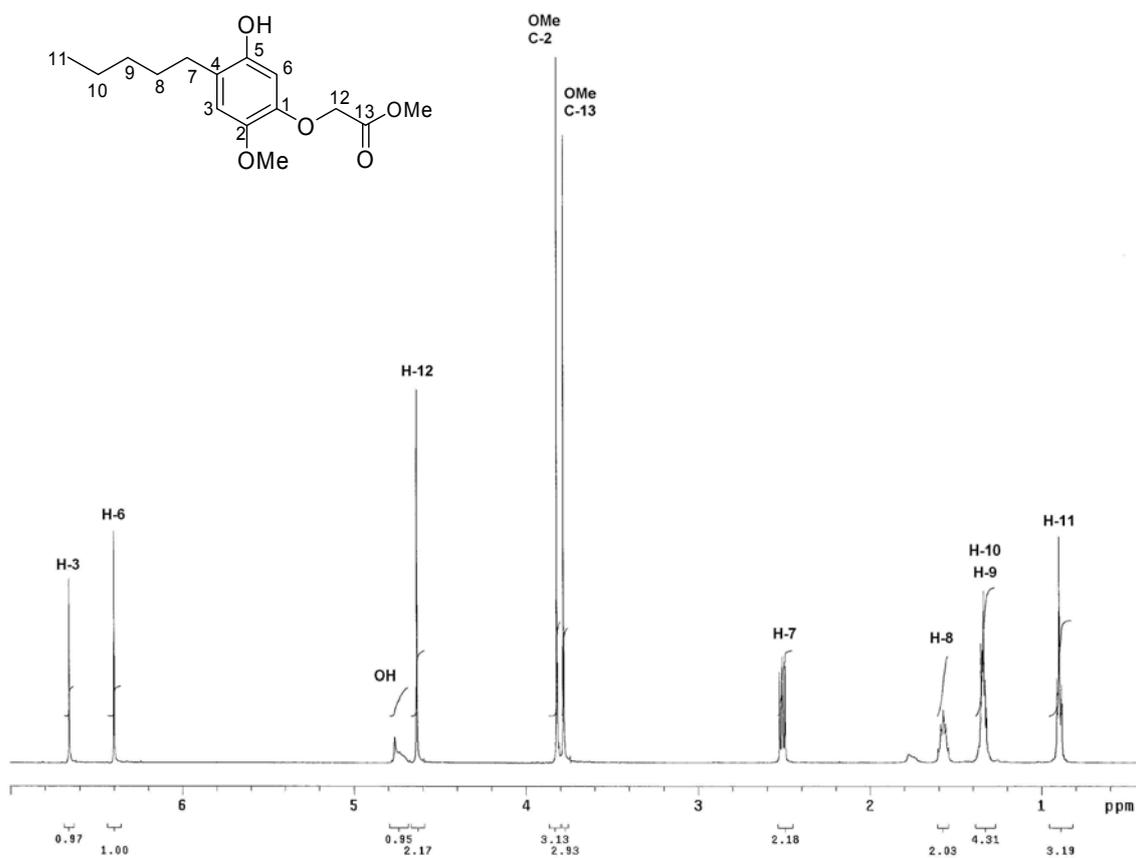


Figura 23. Espectro de RMN ^1H de **8d** (500 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 24) de **8d**, se observan las señales de la cadena saturada; además sólo se observa la señal del grupo carbonilo del éster desplazado en 169.8 ppm.

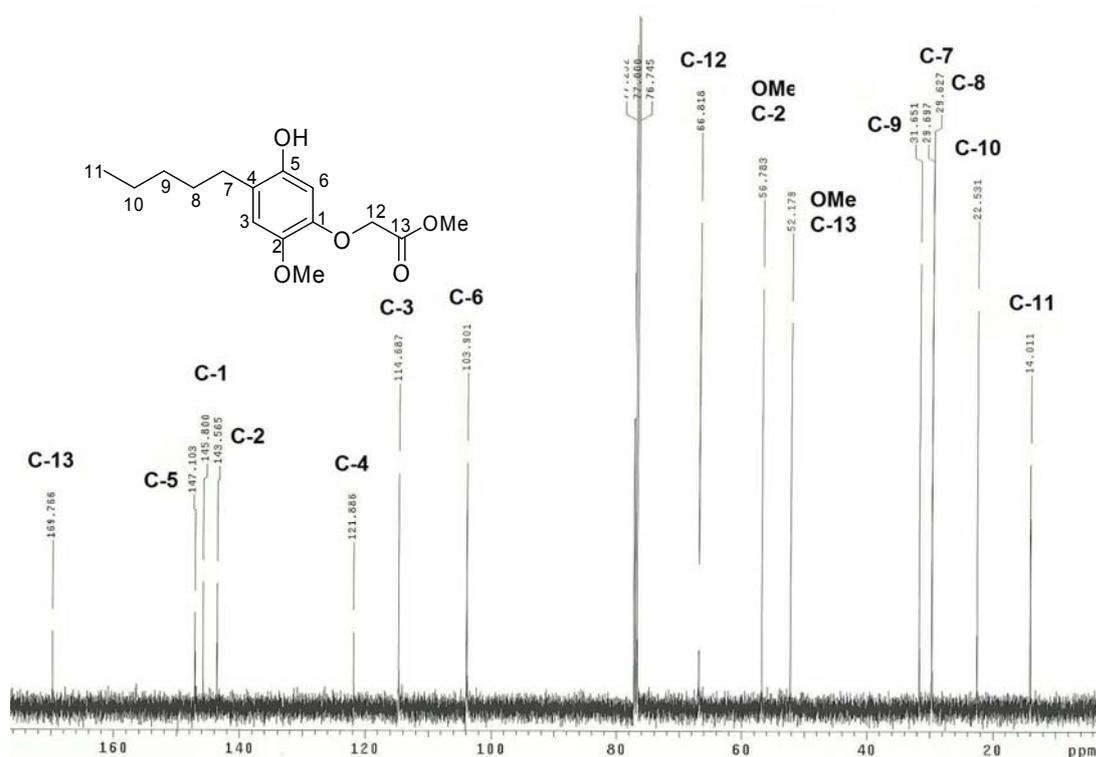


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C de **8d** (126 MHz, CDCl_3).

El espectro de HMQC (Figura 25) ayudó a la correcta asignación de los carbonos en la estructura **8d**, sobre todo en la cadena alquílica. El espectro de HMBC (Figura 26), permitió asignar los carbonos cuaternarios de base de oxígeno, por ejemplo la correlación de H-3 con C₁ y C₅, y de H-6 con C₂ y C₄.

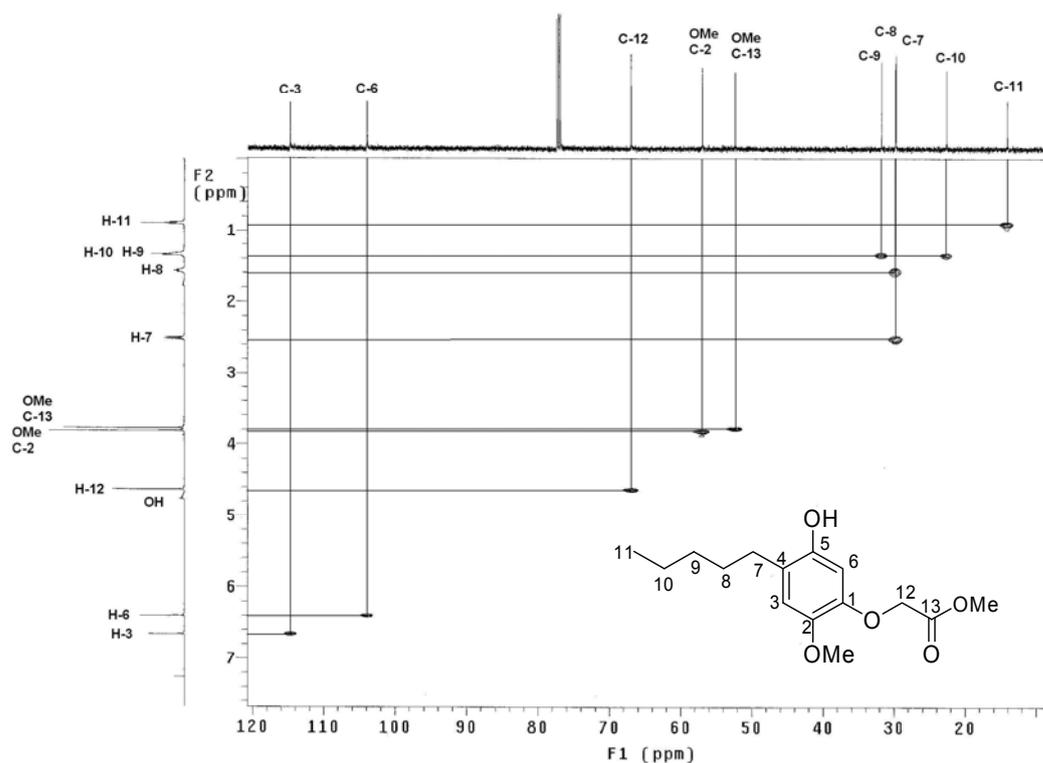


Figura 25. Espectro de HMQC de **8d**.

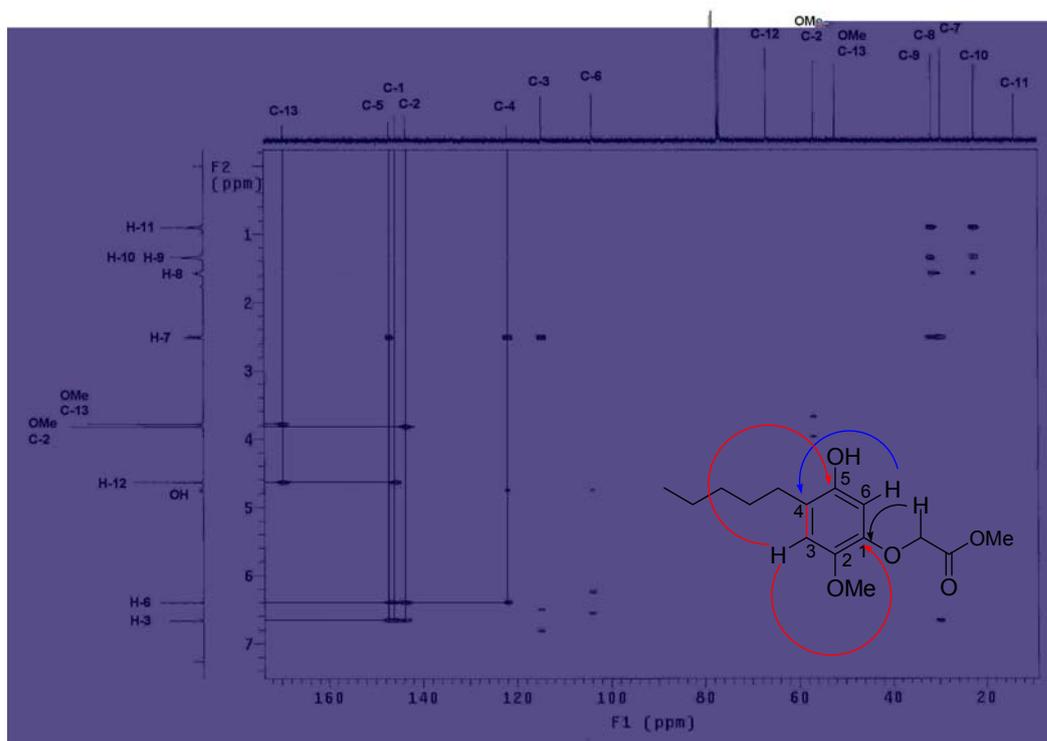


Figura 26. Espectro de HMBC de **8d**.



6.8.- Evaluación de la actividad hipolipídica

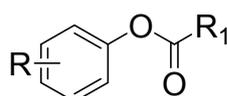
La evaluación se llevó a cabo en el Departamento de Toxicología Preclínica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, por el grupo de trabajo del Dr. Germán Chamorro.

Se llevó a cabo la inducción de hiperlipidemia mediante administración con Tritón WR 1339 en ratones macho ICR (Silva *et al.* 2001). Se administraron los compuestos **3a-3c**, **4a-4c**, **7a-7c** y **8a-8c** en dosis de 25, 50 y 100 mg/Kg. Se obtuvieron las muestras sanguíneas, sin embargo, el análisis de los parámetros (niveles de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos) se encuentra en proceso

Cabe mencionar que, se prepararon previamente los compuestos **4b** y **8b** y se evaluó su actividad hipolipemiente, observando una reducción de colesterol total de 36 y 74%, respectivamente (Mendieta. 2007). Este antecedente brinda la posibilidad de que, las series de compuestos preparados en este trabajo presenten una actividad hipolipemiente potencial similar.

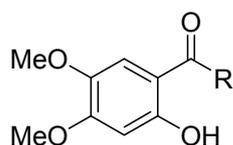
7.- CONCLUSIONES

7.1.- Se obtuvieron los ésteres de las series **2a-2d**, **5a-5b** y **6a-6e** a partir de sus correspondientes fenoles en muy buenos rendimientos, empleando cloruros de ácido como agentes acilantes en presencia de DMAP.

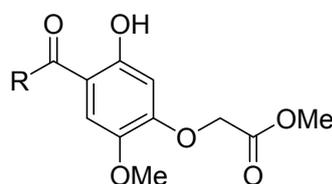


- 2a**, R = 3,4-(OMe)₂, R₁ = CH₃
2b, R = 3,4-(OMe)₂, R₁ = C₂H₅
2d, R = 3,4-(OMe)₂, R₁ = C₄H₉
5a, R = 4-OMe, R₁ = CH₃
5b, R = 4-OMe, R₁ = C₂H₅
6a, R = (OCH₂O)-4,5, R₁ = CH₃
6b, R = (OCH₂O)-4,5, R₁ = C₂H₅
6d, R = (OCH₂O)-4,5, R₁ = C₄H₉
6e, R = (OCH₂O)-4,5, R₁ = n-C₄H₉

7.2.- Se evaluaron dos rutas sintéticas para la obtención de *orto*-hidroxifenonas **3a-3e** y **7a-7d**, encontrando que la acilación tipo Friedel-Crafts a partir de los fenoles **21** y **22** al ser tratados con cloruros de acilo usando BF₃ · Et₂O como catalizador, en ausencia de disolvente a 80 °C durante 3 horas, presentó rendimientos mayores del 80%. Para el caso del catalizador SnCl₄, a pesar de obtener el producto deseado en rendimiento moderado, se generan productos de doble acilación. Cabe mencionar que los compuestos **3d** y **7a-7d** no han sido reportados en la literatura.

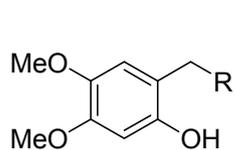


- 3a**, R = Me
3b, R = Et
3c, R = Pr
3d, R = Bu
3e, R = *i*-Bu

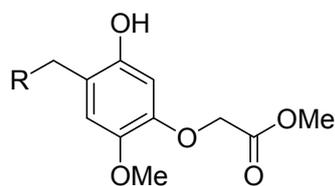


- 7a**, R = Me
7b, R = Et
7c, R = Pr
7d, R = B

7.3.- Se obtuvieron los *orto*-alquilfenoles **4a-4d** y **8a-8d**, a partir de las *orto*-hidroxifenonas correspondientes empleando la reducción de Clemmensen con tiempos cortos de reacción y rendimientos moderados. Los compuestos **4c-4d** y **8a-8d** no han sido reportados en la literatura.



4a, R = Me
4b, R = Et
4c, R = Pr
4d, R = Bu



8a, R = Me
8b, R = Et
8c, R = Pr
8d, R = Bu

7.4.- Los resultados obtenidos de la evaluación biológica de los compuestos **3a-3c**, **4a-4c**, **7a-7c** y **8a-8c** están en proceso y serán reportados en su momento.



8.- DESARROLLO EXPERIMENTAL

El material de vidrio, barras de agitación magnética, jeringas y agujas que se emplearon en las reacciones, se secaron en una estufa a una temperatura de 95 °C. Los reactivos utilizados en la síntesis fueron adquiridos en Aldrich.

El CH_2Cl_2 se secó mediante reflujo de 8 h con CaH_2 y posterior destilación. La acetona anhidra se obtuvo por destilación sobre sulfato de sodio anhidro, después de refluirse con permanganato de potasio hasta permanencia del color púrpura. La DMF se secó mediante reflujo de 4 h con CaH_2 y posterior destilación. El nitrobenzeno anhidro se obtuvo mediante reflujo por 8 h con CaCl_2 y posterior destilación.

Las cromatografías en capa fina (ccf) se hicieron en placas de gel de sílice **E. MERCK 60F-254**, y se revelaron con luz ultravioleta de longitud de onda larga y en KMnO_4 (acuoso). La purificación se realizó por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice **Natland malla 230-400**. La determinación de los puntos de fusión se realizó en un aparato **Electrothermal** de capilar y son reportados sin corrección.

Los espectros de infrarrojo (**IR**) se obtuvieron en un espectrofotómetro **Perkin Elmer 2000 serie FT-IR** y los datos están dados en números de onda (cm^{-1}).

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (**RMN ^1H**) se determinaron en un espectrómetro **VARIAN MERCURY** (300) y **VARIAN VNMR** (500 MHz), los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (**RMN ^{13}C**) se obtuvieron en los mismos equipos trabajando a frecuencias de 75.4 y 125 MHz, respectivamente, usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente a menos que se indique lo contrario. Los datos de espectrometría de masas se



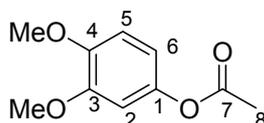
obtuvieron en el equipo Polaris Q-Trace GC Ultra de Finnigan Co. Los resultados se indican en relación m/z.

Los datos de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro Oxford Xcalibur, usando una radiación Mo (monocromador de cristal de grafito, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

8.1.- Método general de obtención de ésteres 2a-2d, 5a-5b y 6a-6e.

Los ésteres fenólicos se obtuvieron al mezclar 1.0 equivalente molar de fenol con 0.5 equivalente molar de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano (DCM) anhidro a temperatura ambiente y posterior adición de 1.1 equivalente molar de anhídrido acético (Ac_2O) o cloruro de acilo correspondiente, reaccionando por 3 horas. El crudo de reacción se filtró, evaporó el disolvente y fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 g/g de muestra en mezclas de Hexano/AcOEt).

8.1.1.- Acetato de 3,4-dimetoxifenilo (**2a**) (Orphanos y Taurins. 1966)



2a

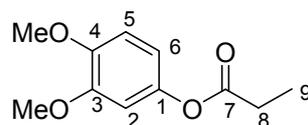
Siguiendo el método general, se mezclaron 4.20 g (27.27 mmol) de **21** con 1.66 g (13.63 mmol) de DMAP en 40 mL de DCM anhidro y 3.06 g (30.00 mmol) de Ac_2O . El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniéndose 4.27 g (80%) de **2a** como un sólido de color amarillo claro. *R_f* 0.37 (hexano/AcOEt, 8:2).

IR (KBr): 2932, 1759, 1508, 1209, 1183, 1026 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 3H, CH_3 , H-8), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.63 (m, 2H, H-2 y H-6), 6.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-5),

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 20.8 (CH_3 -C₈), 55.7 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 105.4 (C₂), 110.8 (C₆), 112.6 (C₅), 144.0 (C₁), 146.6 (C₄), 149.1 (C₃), 169.6 (CO-C₇), EM (70 eV) *m/z* 197 (M^+ , 29), 196 (31), 155 (11), 154 (100), 139 (41), 111 (22), 93(14).

8.1.2.- Propionato de 3,4-dimetoxifenilo (2b)



2b

Siguiendo el método general, se mezclaron 4.80 g (31.16 mmol) de **21** con 3.80 g (15.58 mmol) de DMAP en 50 mL de DCM anhidro y 3.17 g (34.28 mmol) de cloruro de propanoilo. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 8:2)) obteniendo 5.8 g (89%) de **2b** como un aceite amarillo claro. *R_f* 0.37 (hexano/AcOEt 8:2).

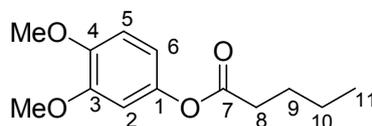
IR (CH₂Cl₂): 2942, 2837, 1758, 1604, 1511, 1459, 1231, 1154, 1028 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-9), 2.58 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 8.6 (CH₃-C₉), 27.2 (CH₂-C₈), 55.5 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 105.3 (C₂), 110.7 (C₆), 112.4 (C₅), 144.0 (C₄), 146.3 (C₃), 148.9 (C₁), 172.9 (OCO, C₇).

EM (70 eV) *m/z* 210 (M⁺, 49), 156 (4), 155 (100), 153 (3), 139 (13), 125 (2), 111 (14), 93 (3).

8.1.3.- Pentanoato de 3,4-dimetoxifenilo (2d)



2d

Siguiendo el método general, se mezclaron 2.0 g (12.98 mmol) de **21**, con 0.79 g (6.49 mmol) de DMAP en 20 mL de DCM anhidro y 1.72 g (14.28 mmol) de cloruro de valeroílo. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en

columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 98:2)) obteniendo 2.9 g (94%) de **2d** como un aceite viscoso de color ámbar. *Rf* 0.25 (hexano/AcOEt 9:1).

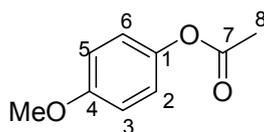
IR (CH₂Cl₂): 2959, 2872, 1756, 1604, 1509, 1465, 1264, 1230, 1153, 1028 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-11), 1.44 (m, 2H, CH₂, H-10), 1.73 (m, 2H, CH₂, H-9), 2.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.62 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.62 (d, *J* = 2.0, 1H, H-2), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-5),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 13.6 (CH₃-C₁₁), 22.1 (CH₃-C₁₀), 26.9 (CH-C₉), 33.9 (CH₂-C₈), 55.8 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 105.6 (C₂), 111.1 (C₆), 112.7 (C₅), 144.3 (C₁), 146.6 (C₄), 149.2 (C₃), 172.5 (CO, C₇),

EM (70 eV) *m/z* 238 (M⁺, 58), 239 (85), 155 (26), 154 (100), 139 (24), 111 (11).

8.1.4.- Acetato de 4-metoxifenilo (**5a**)



5a

Con base en el procedimiento general, se mezclaron 10.0 g (80.64 mmol) de **35** con 4.92 g (40.32 mmol) de DMAP en 100 mL de DCM anhidro y 9.0 g (88.70 mmol) de Ac₂O. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 98:2)) obteniendo 13.3 g (99%) de **5a** como un sólido incoloro. *Rf* 0.35 (hexano/AcOEt 9:1); pf. 31-32 °C.

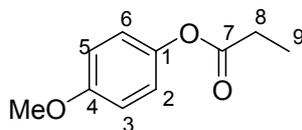
IR (KBr): 3473, 2976, 2845, 1758, 1505, 1220, 1194, 1030 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.08 (s, 3H, CH₃, H-8), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 6.72 (td, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 2H, H-3 y H-5), 6.84 (td, *J* = 3.3, 9.0 Hz, 2H, H-2 y H-6),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 20.7 (CH₃-C₈), 55.2 (OCH₃), 114.1 (C₃ y C₅), 122.1 (C₂ y C₆), 143.9 (C₁), 157.0 (C₄), 169.6 (CO, C₇).

EM (70 eV) *m/z* 167 (M⁺, 100), 166 (44), 125 (40), 124 (98), 95 (4).

8.1.5.- Propionato de 4-metoxifenilo (**5b**)



5b

Siguiendo el procedimiento general, se mezclaron 10.0 g (80.64 mmol) de **35** con 4.92 g (40.32 mmol) de DMAP en 100 mL de DCM anhidro y 8.20 g (88.70 mmol) de cloruro de propanoilo. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 98:2)) obteniendo 13.6 g (94%) de **5b** como un aceite viscoso incoloro. *R_f* 0.37 (hexano/AcOEt 9:1).

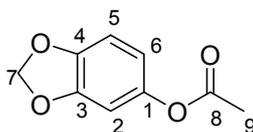
IR (CH₂Cl₂): 2943, 2837, 1756, 1506, 1196, 1145, 1033 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-9), 2.54 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (td, *J* = 2.4, 9.3 Hz, 2H, H-3 y H-5), 6.98 (td, *J* = 3.3, 9.3 Hz, 2H, H-2 y H-6),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 8.9 (CH₃-C₉), 27.5 (CH₂-C₈), 55.4 (OCH₃), 114.2 (C₃ y C₅), 122.2 (C₂ y C₆), 144.1 (C₁), 157.0 (C₄), 179.2 (CO, C₇),

EM (70 eV) *m/z* 181 (M⁺, 100), 180 (64), 178 (5), 125 (37), 124 (92), 95 (5).

8.1.6.- Acetato de 3,4-metilendioxfenilo (**6a**) (Orphanos y Taurins. 1966, Beroza, 1956)



6a

Con base en el procedimiento general se mezclaron 4.0 g (28.98 mmol) de **42**, con 1.77 g (14.49 mol) de DMAP en 40 mL de DCM anhidro y 3.25 g (31.88 mol) de Ac₂O. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en

columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 98:2)) obteniendo 5.0 g (98%) de **6a** como un sólido de color blanco. *Rf* 0.50 (hexano/AcOEt 8:2).

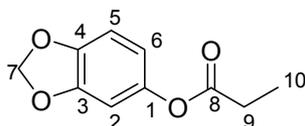
IR (CH₂Cl₂): 2899, 1761, 1503, 1484, 1370, 1212, 1170, 1037 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.24 (s, 3H, CH₃, H-9), 5.94 (s, 2H, CH₂, H-7), 6.51 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H, H-6), 6.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 20.1 (CH₃-C₉), 101.6 (CH₂-C₇), 103.6 (C₂), 107.9 (C₆), 113.8 (C₅), 144.8 (C₁), 145.2 (C₃), 147.8 (C₄), 169.7 (CO, C₈),

EM (70 eV) *m/z* 181 (M⁺, 13), 180 (62), 139 (20), 138 (100), 137 (86).

8.1.7.- Propionato de 3,4-metilendioxfenilo (**6b**) (Beroza. 1956)



6b

Con base al método general, se mezclaron 5.50 g (39.85 mmol) de **42**, con 2.43 g (19.92 mmol) de DMAP en 55 mL de DCM anhidro y 4.05 g (43.84 mmol) de cloruro de propanoilo. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 99:1)) obteniendo 5.3 g (97%) de **6b** como un sólido de color blanco. *Rf* 0.42 (hexano/AcOEt 8:2); pf. 66 °C.

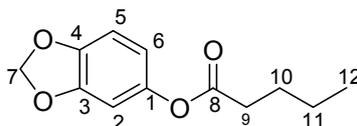
IR (CH₂Cl₂): 2918, 1755, 1482, 1245, 1141, 1034 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-10), 2.55 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-9), 5.95 (s, 2H, CH₂, H-7), 6.51 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H-6), 6.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 9.0 (CH₃-C₁₀), 27.5 (CH₂-C₉), 101.6 (CH₂-C₇), 103.6 (C₂), 107.8 (C₆), 113.8 (C₅), 144.9 (C₁), 145.2 (C₄), 147.9 (C₃), 173.3 (CO, C₈),

EM (70 eV) *m/z* 194 (M⁺, 23), 139 (11), 138 (100), 137 (70).

8.1.8.- Pentanoato de 3,4-metilendioxfenilo (**6d**) (Beroza. 1956)



6d

Con base en el método general, se mezclaron 10.0 g (72.46 mmol) de **42**, con 4.42 g (36.23 mmol) de DMAP en 100 mL de DCM anhidro y 9.61 g (79.71 mmol) de cloruro de valeroílo. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano)) obteniendo 14.9 g (93%) de **6d** como un aceite viscoso de color ámbar. *R_f* 0.46 (hexano/AcOEt 9:1).

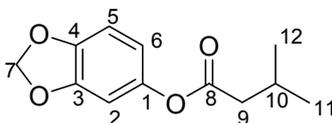
IR (CH₂Cl₂): 2959, 2874, 1758, 1504, 1485, 1247, 1145, 1037 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-12), 1.42 (m, 2H, CH₂, H-11), 1.71 (m, 2H, CH₂, H-10), 2.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-9), 5.59 (s, 2H, CH₂, H-7), 6.50 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 13.6 (CH₃-C₁₂), 22.1 (CH₂-C₁₁), 26.9 (CH₂-C₁₀), 33.9 (CH₂-C₉), 101.6 (CH₂-C₇), 103.6 (C₂), 107.8 (C₆), 113.8 (C₅), 144.9 (C₁), 145.2 (C₄), 147.9 (C₃), 172.2 (CO, C₈),

EM (70 eV) *m/z* 222 (M⁺, 31), 139 (13), 138 (100), 137 (56).

8.1.9.- 3-metil-butanoato de 3,4-metilendioxfenilo (**6e**)



6e

Con base en el método general se mezclaron 10.0 g (72.46 mmol) de **42**, con 4.42 g (36.23 mmol) de DMAP en 100 mL de DCM anhidro y 9.61 g (79.71 mmol) de cloruro de isovaleroílo. El crudo de reacción se purificó mediante



cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano)) para obtener 15.9 g (99%) de **6e** como un sólido de color amarillo. *R_f* 0.48 (hexano/AcOEt 9:1); pf. 52 °C.

IR (KBr): 3483, 2957, 2907, 1752, 1481, 1364, 1150, 1120, 1030 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃, H-12 y H11), 2.21 (m, 1H, CH, H-10), 2.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂, H-9), 5.94 (s, 2H, CH₂, H-7), 6.50 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H, H-6), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 22.3 (CH₃-C₁₁ y C₁₂), 25.8 (CH-C₁₀), 43.1 (CH₂-C₉), 101.6 (CH₂-C₇), 103.7 (C₂), 107.9 (C₆), 113.8 (C₅), 144.9 (C₁), 145.2 (C₄), 147.9 (C₃), 171.8 (CO, C₈),

EM (70 eV) *m/z* 222 (M⁺, 15), 139 (11), 138 (100), 137 (47).

8.2.- Métodos de preparación de *orto*-hidroxifenonas

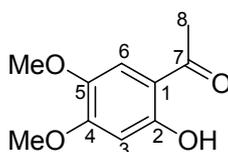
Se dispuso obtener las *orto*-hidroxifenonas **3a-3e** y **7a-7d** empleando dos métodos de preparación diferentes:

Método general A. En un matraz de dos bocas con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1.0 equivalente molar de fenol con 1.1 equivalente molar de SnCl₄ a 0 °C, reaccionando por 15 min. Después se agregaron 1.5 equivalente molar de Ac₂O o cloruro de acilo correspondiente, reaccionando por 30 min. Se incrementó la temperatura a 90 °C por 3 h. Se agregó hielo y se hicieron lavados con agua (3 x 30 mL), se ajustó a pH neutro con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra en mezclas de Hexano/AcOEt).

Método general B. En un matraz de dos bocas con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 1.0 equivalente molar de fenol con 5.0 equivalente molar de Ac₂O o cloruro de acilo correspondiente, reaccionando por 10 min. Posteriormente se adicionó 2.0 equivalente molar de BF₃ · Et₂O,

reaccionando por 30 min. Se incrementó la temperatura a 80 °C por 3 h. Se agregó hielo y se hicieron lavados con agua (3 x 30 mL), se ajustó a pH neutro con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, en mezclas de Hexano/AcOEt).

8.2.1.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxiacetofenona (**3a**) (Jones *et al.* 1949)



3a

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 2.0 g (12.98 mmol) de **21** con 3.72 g (14.28 mmol) de SnCl₄ y 2.34 g (19.48 mmol) de Ac₂O. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniéndose 1.35 g (53%) de **3a** como un sólido amarillo claro, el cual se recristalizó en AcOEt/Hexano, 1:2, dando un sólido de color blanco. *Rf* 0.20 (Hexano/AcOEt 8:2); pf. 107-108 °C [Jones *et al.* 1949, 112 °C].

Con base en el procedimiento general **B**, se mezclaron 1.0 g (6.49 mmol) de **21** con 3.32 g (32.46 mmol) de Ac₂O y 1.84 g (12.98 mmol) de BF₃ · Et₂O. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1) obteniendo 1.03 g (82%) de **3a** como un sólido de color blanco.

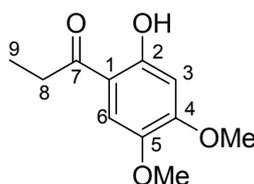
IR (KBr): 3449, 2947, 1637, 1510, 1265, 1204, 1062 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.57 (s, CH₃, H-8), 3.88 (s, 3H, OCH₃-C₅), 3.92 (s, 3H, OCH₃-C₄), 6.47 (s, 1H, H-3), 7.06 (s, 1H, H-6), 12.67 (s, 1H, OH),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 26.3 (CH₃-C₈), 56.1 (OCH₃-C₄), 56.5 (OCH₃-C₅), 100.4 (C₃), 111.3 (C₆), 111.5(C₁), 141.7 (C₅), 156.6 (C₄), 159.9 (C₂), 202.0 (CO-C₇).

EM (70 eV) m/z 196 (M^+ , 59), 181 (100), 153 (13), 135 (20), 125 (32), 110 (18), 95 (12), 43 (18).

8.2.2.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxipropiofenona (**3b**) (Jones *et al.* 1949)



3b

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 3.0 g (19.48 mmol) de **21** con 5.58 g (36.23 mmol) de SnCl_4 y 2.70 g (29.22 mmol) de cloruro de propanoilo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniéndose 1.71 g (57%) de **3b** como un sólido amarillo claro, el cual se cristalizó en AcOEt/Hexano, 2:1, dando un sólido de color blanco cristalino. R_f 0.34 (Hexano/ACoEt 8:2); pf. 124 °C [Jones *et al.* 1949, 125 °C].

Con base en el procedimiento general **B**, se mezclaron 1.5 g (9.74 mmol) de **21** con 4.50 g (48.70 mmol) de cloruro de propanoilo y 2.76 g (19.48 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniendo 1.65 g (81%) de **3b** como un sólido de color blanco.

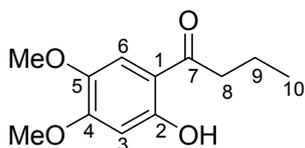
IR (KBr): 3349, 2969, 1632, 1509, 1395, 1250, 1196, 1157, 848 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-9), 2.95 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2 , H-8), 3.86 (s, 3H, OCH_3 -C₅), 3.91 (s, 3H, OCH_3 -C₄), 6.46 (s, 1H, H-3), 7.09 (s, 1H, H-6), 12.74 (s, 1H, OH),

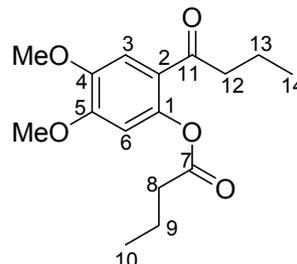
RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 8.3 (CH_3 -C₉), 31.3 (CH_2 -C₈), 56.1 (OCH_3 -C₄), 56.6 (OCH_3 -C₅), 100.6 (C₃), 110.6 (C₆), 111.1 (C₁), 141.8 (C₅), 156.4 (C₄), 159.9 (C₂), 204.8 (CO-C₇).

EM (70 eV) m/z 210 (M^+ , 23%), 182 (12), 181 (100), 149 (4), 138 (9), 125 (72), 121 (9), 110 (28), 93 (7), 91 (8).

8.2.3.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxibutafenona (**3c**) y Butanoato de 2-butanoil-4,5-dimetoxifenilo (**49a**)



3c



49a

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 3.0 g (19.48 mmol) de **21** con 5.58 g (36.23 mmol) de SnCl₄ y 3.11 g (29.22 mmol) de cloruro de butanoilo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 97:3)) obteniéndose 1.70 g (39%) de **3c** como un sólido de color amarillo claro, el cual se recristalizó en AcOEt/Hexano, 2:1, dando un sólido de color blanco *Rf* 0.25 (Hexano/ACoEt, 8:2); pf. 76-77 °C [81 °C, Jones *et al.* 1949, Moffet *et al.* 1964]; y en (Hexano/AcOEt, 95:5) se obtuvo 0.5 g (9%) de **49a** como un sólido blanco cristalino *Rf* 0.15 (Hexano/ACoEt, 8:2); pf. 78 °C.

Con base en el procedimiento general **B**, se mezclaron 1.5 g (9.74 mmol) de **21** con 5.19 g (48.70 mmol) de cloruro de butanoilo y 2.76 g (19.48 mmol) de BF₃ · Et₂O. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniendo 1.77 g (81%) de **3c** como un sólido de color blanco.

Datos espectroscópicos para **3c**:

IR (KBr): 3300, 2960, 2931, 1631, 1603, 1509, 1432, 1268, 1204, 1147, 1031 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-10), 1.78 (m, 2H, CH₂, H-9), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.87 (s, 3H, OCH₃-C₅), 3.91 (s, 3H, OCH₃-C₄), 6.45 (s, 1H, H-3), 7.09 (s, 1H, H-6), 12.81 (s, 1H, OH),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 13.7 (CH₃-C₁₀), 17.8 (CH₂-C₉), 39.8 (CH₂-C₈), 56.0 (OCH₃-C₄), 56.4 (OCH₃-C₅), 100.4 (C₃), 110.7 (C₆), 111.1 (C₁), 141.6 (C₅), 156.3 (C₄), 160.0 (C₂), 204.2 (CO-C₇).

EM (70 eV) m/z 224 (M^+ , 34), 193 (10), 181 (100), 125 (35), 110 (17), 95 (10).

Datos espectroscópicos para **49a**:

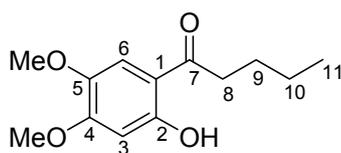
IR (KBr): 2959, 2930, 1630, 1603, 1476, 1432, 1268, 1205, 1147, 1032 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-14 o H-10), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-10 o H-14), 1.79 (m, 2H, CH_2 , H-13 y H-9), 2.57 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2 , H-8 o H-12), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 , H-12 o H-8), 3.97 (s, 6H, OCH_3), 6.81 (s, 1H, H-3), 7.53 (s, 1H, H-6),

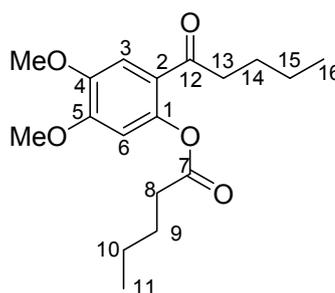
RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 13.8 (CH_3 - C_{10} y C_{14}), 18.0 (CH_2 - C_{13} y C_9), 21.0 (C_8 o C_{12}), 33.4 (CH_2 - C_{12} o C_8), 56.1 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 99.1 (C_6), 104.4 (C_3), 116.2 (C_2), 121.8 (C_1), 147.0 (C_4), 153.7 (C_5), 164.2 (CO - C_7), 176.8 (CO - C_{11}).

EM (70 eV) m/z 294 (M^+ , 0), 210 (32), 193 (14), 167 (100), 111 (29), 96 (12).

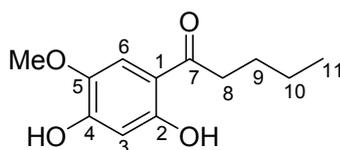
8.2.4.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxipentafenona (**3d**), Pentanoato de 4,5-dimetoxi-2-pentanoilfenilo (**49b**) y 2,4-dihidroxi-5-metoxipentafenona (**50a**)



3d



49b



50a

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 3.0 g (19.48 mmol) de **21** con 5.58 g (36.23 mmol) de SnCl_4 y 3.52 g (29.22 mmol) de cloruro de valeroilo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/ AcOEt , 97:3)) obteniendo 2.98 g (64%) de **3d** como un sólido amarillo claro, el cual se recristalizó en AcOEt /Hexano 2:1, dando un sólido de color amarillo claro cristalino, R_f 0.37 (Hexano/ ACoEt , 8:2); pf. 93 $^\circ\text{C}$; en (Hexano/ CH_2Cl_2 , 6:4) se obtienen 0.64 g (10%) de **49b** como un sólido de color



blanco; *Rf* 0.36 (Hexano/AcOEt, 7:3); pf. 97 °C y en (Hexano/ CH₂Cl₂, 6:4) se obtienen 0.6 g (14%) de **51a** como un sólido de color amarillo, el cual se recrystalizó en AcOEt/Hexano 2:1, dando agujas transparentes, *Rf* 0.28 (Hexano/ACoEt, 8:2); pf. 77 °C.

Con base en el procedimiento general **B**, se mezclaron 2.0 g (12.98 mmol) de **26** con 7.82 g (64.93 mmol) de cloruro de valeroilo y 3.68 g (25.97 mmol) de BF₃ · Et₂O. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniéndose 2.59 g (84%) de **3d** como un sólido de color amarillo claro.

Datos espectroscópicos para **3d**:

IR (KBr): 2955, 2869, 1629, 1582, 1510, 1390, 1270, 1249, 1196, 1156 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (m, 3H, CH₃, H-11), 1.43 (m, 2H, CH₂, H-10), 1.72 (m, 2H, CH₂, H-9), 2.88 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.86 (s, 3H, OCH₃-C₅), 3.90 (s, 3H, OCH₃-C₄), 6.45 (s, 1H, H-3), 7.09 (s, 1H, H-6), 12.78 (s, 1H, OH),

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 13.8 (CH₃-C₁₁), 22.4 (CH₂-C₁₀), 26.6 (CH₂-C₉), 37.7 (CH₂-C₈), 56.0 (OCH₃-C₄), 56.6 (OCH₃-C₅), 100.5 (C₃), 111.1 (C₁), 111.2 (C₆), 141.7 (C₅), 156.5 (C₄), 160.1 (C₂), 204.5 (CO-C₇).

EM (70 eV) *m/z* 238 (M⁺, 36), 209 (14), 196 (45), 181 (100), 125 (33), 110 (11), 95 (10), 55 (14).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₃H₁₈O₄. 238.1205. Obtenido: 238.1199.

Datos espectroscópicos para **49b**:

IR (KBr): 2957, 1635, 1608, 1509, 1455, 1477, 1270, 1202, 1147 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.98 (m, 6H, CH₃, H-16 y H-11), 1.44 (m, 4H, CH₂, H-15 y H-10), 1.54 (m, 2H, CH₂, H-14 o H-9), 1.72 (m, 2H, CH₂, H-9 o H-14), 2.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-8 o H-13), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-13 o H-8), 3.96 (s, 3H, OCH₃-C₅), 3.97 (s, 3H, OCH₃-C₄), 6.81 (s, 1H, H-6), 7.52 (s, 1H, H-3),

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 13.8 (CH₃-C₁₆ o C₁₁), 14.1 (CH₃-C₁₁ o C₁₆), 22.5 (CH₂-C₁₅ y C₁₀), 26.6 (CH₂-C₉ y C₁₄), 29.8 (CH₂-C₈ o C₁₃), 31.5 (CH₂-C₁₃ o C₈),

56.2 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 99.2 (C₆), 104.6 (C₃), 116.2 (C₂), 120.3 (C₁), 147.1 (C₄), 153.9 (C₅), 164.9 (CO-C₇), 205.2 (CO-C₁₂).

Datos espectroscópicos para **50a**:

IR (KBr): 3311, 2950, 1638, 1608, 1512, 1268, 1223, 1094 cm⁻¹.

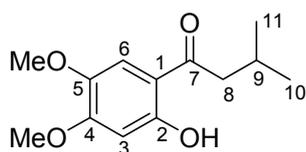
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-11), 1.40 (m, 2H, CH₂, H-10), 1.69 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-9), 2.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.50 (s, 1H, OH), 6.43 (s, 1H, H-3), 7.22 (s, 1H, H-6), 12.66 (s, 1H, OH),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 13.8 (CH₃-C₁₁), 22.4 (CH₂-C₁₀), 26.8 (CH₂-C₉), 37.9 (CH₂-C₈), 56.1 (OCH₃), 99.7 (C₃), 111.9 (C₁), 113.4 (C₆), 137.9 (C₅), 153.5 (C₄), 158.9 (C₂), 205.2 (CO-C₇).

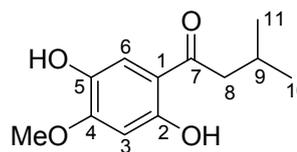
EM (70 eV) *m/z* 224 (M⁺, 25), 182 (44), 167 (100), 163 (28), 111 (28), 96 (13).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₂H₁₆O₄. 223.0970. Obtenido: 223.0972.

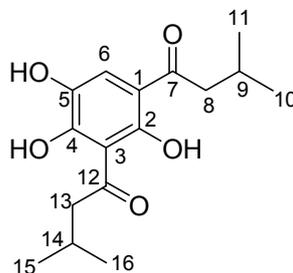
8.2.5.- 2-hidroxi-4,5-dimetoxi-(3'-metil-butafenona) (**3e**), 2,4-dihidroxi-4-metoxi-(3'-metil-butafenona) (**50b**) y 3-(3'-metil-butanoil)-5-metoxi-2,4,5-trihidroxi-(3'-metil-butafenona) (**51**)



3e



50b



51

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 3.0 g (19.48 mmol) de **21** con 5.58 g (36.23 mmol) de SnCl₄ y 3.52 g (29.22 mmol) de cloruro de isovaleroílo.



El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 97:3)) obteniéndose 2.28 g (49%) de **3e** como un sólido amarillo, el cual se recristalizó en AcOEt/Hexano, 2:1, dando un sólido de color blanco cristalino. *Rf* 0.40 (Hexano/AcOEt 8:2); pf. 60-61 °C (62 °C, Huls. 1958); y en (Hexano/CH₂Cl₂, 9:1) obteniendo 0.41 g (10%) de **50b** como un sólido amarillo, el cual se recristalizó en AcOEt/Hexano 2:1, dando un sólido de color amarillo cristalino; *Rf* 0.23 (Hexano/AcOEt 8:2); pf. 88-89 °C y en (Hexano/CH₂Cl₂, 9:1) se obtuvo 0.3 g (5%) de **51** como un sólido de color amarillo; *Rf* 0.36 (Hexano/AcOEt 8:2); pf. 122-123 °C.

Con base en el procedimiento general **B**, se mezclaron 3.0 g (19.48 mmol) de **21** con 11.74 g (97.40 mmol) de cloruro de isovaleroilo y 5.52 g (38.96 mmol) de BF₃ · Et₂O. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniéndose 3.87 g (84%) de **3d** como un sólido de color amarillo claro.

Datos espectroscópicos para **3e**:

IR (KBr): 2953, 2869, 1629, 1512, 1466, 1388, 1252, 1199, 1158, 987 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH₃, H-11 y H-10), 2.29 (m, 2H, CH₂, H-9), 2.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.87 (s, 3H, OCH₃-C₅), 3.91 (s, 3H, OCH₃-C₄), 6.45 (s, 1H, H-3), 7.08 (s, 1H, H-6), 12.89 (s, 1H, OH),
RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 22.7 (CH₃-C₁₁ y C₁₀), 25.4 (CH₂-C₉), 46.8 (CH₂-C₈), 56.0 (OCH₃-C₄), 56.5 (OCH₃-C₅), 100.5 (C₃), 111.0 (C₆), 111.5 (C₁), 141.6 (C₅), 156.4 (C₄), 160.2 (C₂), 204.1 (CO-C₇).

EM (70 eV) *m/z* 238 (M⁺, 45), 223 (21), 207 (13), 196 (19), 181 (100), 125 (33), 110 (16), 95 (11), 69 (23).

Datos espectroscópicos para **50b**:

IR (KBr): 3302, 2957, 1638, 1610, 1510, 1435, 1273, 1231, 1092 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, CH₃, H-11 y H-10), 2.26 (m, 2H, CH₂, H-9), 2.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.92 (s, 3H, OCH₃-C₄), 5.24 (sa, 1H, OH), 6.44 (s, 1H, H-3), 7.22 (s, 1H, H-6), 12.72 (s, 1H, OH),

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 22.7 ($\text{CH}_3\text{-C}_{11}$ y C_{10}), 25.8 ($\text{CH}_2\text{-C}_9$), 47.1 ($\text{CH}_2\text{-C}_8$), 56.0 (OCH_3), 99.8 (C_3), 112.4 (C_1), 113.5 (C_6), 137.9 (C_5), 153.5 (C_4), 159.2 (C_2), 204.9 (CO-C_7).

EM (70 eV) m/z 224 (M^+ , 36), 207 (22), 182 (19), 167 (100), 111 (28), 96 (13), 69 (19).

EMAR (70 eV) Calculado para: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$. 224.1049. Obtenido: 224.1049.

Datos espectroscópicos de **51**:

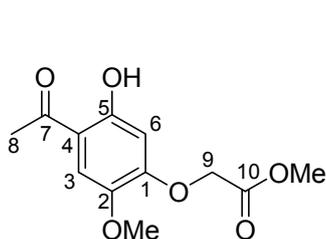
IR (KBr): 3439, 2960, 1744, 1628, 1461, 1376, 1281, 1201, 1149, 1095 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (m, 12H, CH_3 , H-16, H-15, H-11 y H-10), 1.57 (s, 1H, OH), 2.27 (m, 2H, CH, H-14 y H-9), 2.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2 , H-8 o H-13), 3.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2 , H-13 o H-8), 5.42 (s, 1H, OH), 7.44 (s, 1H, H-6),

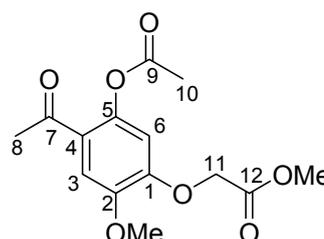
RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 22.7 ($\text{CH}_3\text{-C}_{16}$ y C_{15} o C_{11} y C_{10}), 24.8 (C_{11} y C_{10} o C_{16} y C_{15}), 25.9 (CH-C_{14} y C_9), 47.0 ($\text{CH}_2\text{-C}_8$), 53.3 ($\text{CH}_2\text{-C}_{13}$), 109.6 (C_3 o C_1), 110.2 (C_1 o C_3), 119.1 (C_6), 137.1 (C_5), 158.8 (C_4), 162.1 (C_2), 205.3 (CO-C_7), 208.4 (CO-C_{12}).

EMAR (70 eV) Calculado para: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$. 294.1467. Obtenido: 294.1467.

8.2.6.- 4-acetil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (**7a**) y 5-acetato-4-acetil-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (**52a**)



12a



52a

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 3.0 g (14.15 mmol) de **22** con 4.05 g (15.56 mmol) de SnCl_4 y 1.58 g (15.56 mmol) de Ac_2O . El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/ AcOEt , 85:15)) obteniéndose 1.75 g (49%) de **7a** como un sólido de



color amarillo claro. *Rf* 0.3 (Hexano/AcOEt 6:4); pf. 132-133 °C y 0.4 g (7%) de **52a** como un sólido de color blanco; pf. 154-155 °C.

Empleando el método general **B**, se mezclaron 0.10 g (0.47 mmol) de **22** con 0.24 g (2.35 mmol) de Ac₂O y 0.13 g (0.94 mmol) de BF₃ · Et₂O. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 8:2)) obteniéndose 0.103 g (87%) de **7a** como un sólido de color blanco.

Datos espectroscópicos para **7a**:

IR (KBr): 2943, 1770, 1633, 1510, 1396, 1226, 1168, 1023, 832 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.56 (s, 3H, CH₃, H-8), 3.81 (s, 3H, OCH₃-C₁₀), 3.86 (s, 3H, OCH₃-C₂), 4.74 (s, 2H, CH₂, H-9), 6.32 (s, 1H, H-6), 7.11 (s, 1H, H-3), 12.54 (s, 1H, OH),

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 26.4 (CH₃-C₈), 52.4 (OCH₃-C₁₀), 56.9 (OCH₃-C₂), 65.3 (OCH₂-C₉), 101.5 (C₆), 112.7 (C₃), 112.8 (C₄), 141.9 (C₂), 154.7 (C₁), 159.5 (C₅), 168.0 (CO-C₁₀), 202.2 (CO-C₇).

EM (70 eV) *m/z* 254 (M⁺, 89), 239 (100), 179 (49), 165 (13), 151 (24), 135 (19), 43 (16).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₂H₁₄O₆. 254.0790. Obtenido: 254.0782.

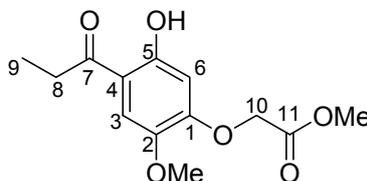
Datos espectroscópicos de **52a**:

IR (KBr): 2964, 1739, 1689, 1643, 1620, 1469, 1272, 1177, 1066 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.49 (s, 3H, CH₃, H-10 o H-8), 2.63 (s, 3H, CH₃, H-8 o H-10), 3.83 (s, 3H, OCH₃-C₁₂), 3.98 (s, 3H, OCH₃-C₂), 4.80 (s, 2H, CH₂, H-11), 6.76 (s, 1H, H-6), 7.57 (s, 1H, H-3),

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 19.7 (CH₃-C₁₀ o C₈), 32.2 (CH₃-C₈ o C₁₀) 52.6 (OCH₃-C₁₂), 56.4 (OCH₃-C₂), 66.0 (OCH₂-C₁₁), 101.2 (C₆), 105.4 (C₃), 118.2 (C₄), 123.2 (C₂), 148.1 (C₅), 152.6 (C₁), 167.9 (CO-C₉), 168.1 (CO-C₁₂), 175.0 (CO-C₇).

8.2.7.- 5-hidroxi-2-metoxi-4-propionil-fenoxiacetato de metilo (**7b**)



7b

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 3.0 g (14.15 mmol) de **22** con 4.05 g (15.56 mmol) de SnCl₄ y 1.44 g (15.56 mmol) de cloruro de propanoílo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 1.78 g (47%) de **7b** como un sólido de color blanco. *Rf* 0.5 (Hexano/AcOEt 6:4); pf. 119-120 °C.

Con base en el procedimiento general **B**, se mezclaron 0.1 g (0.47 mmol) de **22** con 0.21 g (2.35 mmol) de cloruro de propanoílo y 0.13 g (0.94 mmol) de BF₃ · Et₂O. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 8:2)) obteniéndose 0.108 g (86%) de **7b** como un sólido de color blanco.

IR (KBr): 2978, 1754, 1639, 1511, 1390, 1257, 1168, 1081 cm⁻¹.

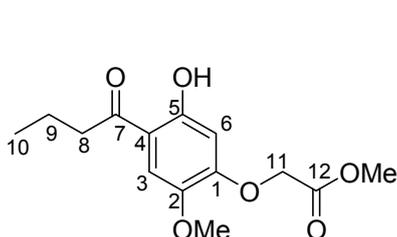
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-9), 2.95 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.80 (s, 3H, OCH₃-C₁₁), 3.87 (s, 3H, OCH₃-C₂), 4.73 (s, 2H, CH₂, H-10), 6.31 (s, 1H, H-6), 7.15 (s, 1H, H-3), 12.62 (s, 1H, OH),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 8.2 (CH₃-C₉), 31.4 (CH₂-C₈), 52.4 (OCH₃-C₁₁), 57.0 (OCH₃-C₂), 65.3 (CH₂-C₁₀), 101.7 (C₆), 112.1 (C₃), 112.2 (C₄), 141.9 (C₂), 154.4 (C₁), 159.4 (C₅), 168.0 (CO-C₁₁), 204.8 (CO-C₇).

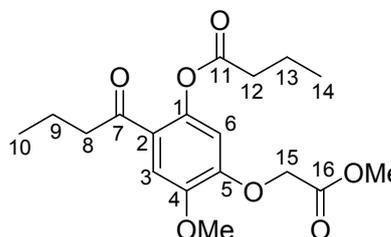
EM (70 eV) *m/z* 268 (M⁺, 39), 240 (14), 239 (100), 138 (19).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₃H₁₆O₆. 268.0947. Obtenido: 268.0955.

8.2.8.- 4-butanoil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (7c) y Butanoato de 4-metoxi-5-(2-oxi-acetato de metil)-2-butanoil-fenilo (52b)



7c



52b

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 2.0 g (9.43 mmol) de **22** con 2.70 g (10.37 mmol) de SnCl₄ y 1.10 g (10.37 mmol) de cloruro de butanoílo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 0.85 g (33%) de **7c** como un sólido de color amarillo claro. *R_f* 0.53 (Hexano/AcOEt 7:3); pf. 122 °C y 0.15 g (5%) de **52b** como un sólido de color beige; *R_f* 0.26 (Hexano/AcOEt 7:3); pf. 104-105 °C.

Con base en el procedimiento general **B**, se mezclaron 0.1 g (0.47 mmol) de **22** con 0.25 g (2.35 mmol) de cloruro de butanoílo y 0.13 g (0.94 mmol) de BF₃ · Et₂O. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 0.11 g (85%) de **7c** como un sólido de color amarillo claro.

Datos espectroscópicos para **7c**:

IR (KBr): 2967, 1771, 1631, 1510, 1383, 1219, 1165, 1026 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, H-10), 1.78 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-9), 2.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-8), 3.81 (s, 3H, OCH₃-C₁₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃-C₂), 4.73 (s, 2H, OCH₂, H-11), 6.32 (s, 1H, H-6), 7.15 (s, 1H, H-3), 12.68 (s, 1H, OH),

RMN ¹³C (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 13.9 (CH₃-C₁₀), 17.9 (CH₂-C₉), 40.0 (CH₂-C₈), 52.5 (OCH₃-C₁₂), 57.0 (OCH₃-C₂), 65.4 (CH₂-C₁₁), 101.7 (C₆), 112.4 (C₃), 112.4 (C₄), 141.9 (C₂), 154.5 (C₁), 159.6 (C₅), 168.1 (CO-C₁₂), 204.6 (CO-C₇).

EM (70 eV) m/z 282 (M^+ , 37), 240 (13), 239 (100), 207 (10), 179 (10), 151 (9), 138 (20).

EMAR (70 eV) Calculado para: $C_{14}H_{18}O_6$. 282.1103. Obtenido: 282.1105.

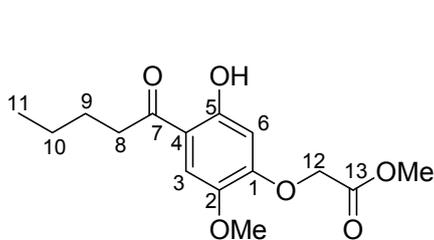
Datos espectroscópicos para **52b**:

IR (KBr): 2960, 1759, 1634, 1606, 1472, 1269, 1215, 1148 cm^{-1} .

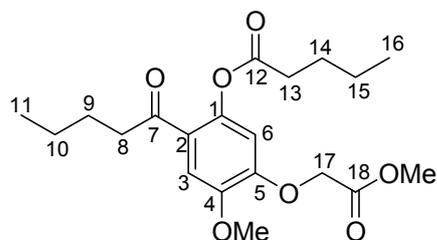
RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-14 o H-10), 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-10 o H-14), 1.76 (m, 4H, CH_2 , H-13 y H-9), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 , H-8 o H-12), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 , H-12 o H-8), 3.82 (s, 3H, OCH_3 - C_{16}), 3.96 (s, 3H, OCH_3 - C_4), 4.77 (s, 2H, OCH_2 , H-15), 6.71 (s, 1H, H-6), 7.56 (s, 1H, H-3),

RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.9 (CH_3 - C_{14} y C_{10}), 18.0 (CH_2 - C_8 y C_{12}), 21.0 (CH_2 - C_9 y C_{13}), 33.5 (CH_2 - C_{12} o C_8), 52.5 (OCH_3 - C_{16}), 56.3 (OCH_3 - C_4), 66.0 (OCH_2 - C_{15}), 101.0 (C_6), 105.4 (C_3), 117.4 (C_1), 122.1 (C_2), 147.3 (C_4), 151.4 (C_5), 164.6 (CO - C_{11}), 168.4 (CO - C_{16}), 176.9 (CO - C_7).

8.2.9.- 5-hidroxi-2-metoxi-4-pentanoil-fenoxiacetato de metilo (**7d**) y Pentanoato de 4-metoxi-5-(2-oxi-acetato de metil)-2-pentanoil-fenilo (**52c**)



7d



52c

Siguiendo el método general **A**, se mezclaron 3.0 g (14.15 mmol) de **22** con 4.05 g (15.56 mmol) de $SnCl_4$ y 1.87 g (15.56 mmol) de cloruro de valeroilo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/ $AcOEt$, 85:15)) obteniéndose 1.32 g (32%) de **7d** como un sólido de color amarillo claro. R_f 0.6 (hexano/ $AcOEt$ 6:4); pf. 89-90 $^{\circ}C$ y 0.3 g (9%) de **53c** como un sólido de color blanco. R_f 0.32 (hexano/ $AcOEt$ 7:3); pf. 104 $^{\circ}C$.



Con base al procedimiento general **B**, se mezclaron 0.08 g (0.39 mmol) de **22** con 0.23 g (1.98 mmol) de cloruro de valeroilo y 0.11 g (0.79 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 0.78 g (71%) de **7d** como un sólido de color amarillo claro.

Datos espectroscópicos para **7d**:

IR (KBr): 3327, 2959, 1762, 1628, 1508, 1392, 1217, 1156 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-11), 1.42 (m, 2H, CH_2 , H-10), 1.72 (m, 2H, CH_2 , H-9), 2.89 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2 , H-8), 3.81 (s, 3H, OCH_3 - C_{13}), 3.87 (s, 3H, OCH_3 - C_2), 4.73 (s, 2H, OCH_2 , H-12), 6.32 (s, 1H, H-6), 7.15 (s, 1H, H-3), 12.68 (s, 1H, OH),

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 13.9 (CH_3 - C_{11}), 22.4 (CH_2 - C_{10}), 26.6 (CH_2 - C_9), 37.8 (CH_2 - C_8), 52.4 (OCH_3 - C_{13}), 57.0 (OCH_3 - C_2), 65.3 (CH_2 - C_{12}), 101.7 (C_6), 112.3 (C_3), 112.4 (C_4), 141.9 (C_2), 154.5 (C_1), 159.6 (C_5), 168.0 (CO - C_{13}), 204.8 (CO - C_7).

EM (70 eV) m/z 296 (M^+ , 39), 254 (77), 239 (100), 207 (51), 179 (16), 165 (11), 151 (10), 138 (22).

EMAR (70 eV) Calculado para: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$. 296.1260. Obtenido: 296.1261.

Datos espectroscópicos para **52c**:

IR (KBr): 2959, 1756, 1633, 1606, 1501, 1470, 1213, 1147 cm^{-1} .

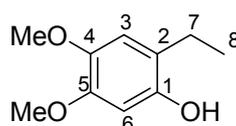
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3 , H-16 y H-11), 1.48 (m, 4H, CH_2 , H-15 y H-10), 1.74 (m, 2H, CH_2 , H-14 y H-9), 2.49 (m, 2H, CH_2 , H-8 o H-13), 2.66 (t, $J = 13$ Hz, 2H, CH_2 , H-13 o H-8), 3.83 (s, 3H, OCH_3 - C_{18}), 3.96 (s, 3H, OCH_3 - C_4), 4.79 (s, 2H, OCH_2 , H-17), 6.79 (s, 1H, H-6), 7.55 (s, 1H, H-3),

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 13.8 (CH_3 - C_{16} o C_{11}), 14.1 (CH_3 - C_{11} o C_{16}), 22.5 (CH_2 - C_{15} y C_{10}), 26.3 (CH_2 - C_8 o C_{13}), 29.7 (CH_2 - C_9 y C_{14}), 31.5 (CH_2 - C_{13} o C_8), 52.5 (OCH_3 - C_{18}), 56.3 (OCH_3 - C_4), 65.9 (OCH_2 - C_{17}), 100.8 (C_6), 105.3 (C_3), 120.4 (C_1), 147.1 (C_2), 151.3 (C_4), 151.7 (C_5), 165.1 (CO - C_{12}), 168.3 (CO - C_{18}), 177.0 (CO - C_7).

8.3.- Método general de obtención de *orto*-alquilfenoles (**4a-4d** y **8a-8d**)

Los *o*-alquilfenoles se obtuvieron con 10.0 equivalente molar de amalgama de zinc en 5 mL de HCl concentrado (36%) y reflujo; adicionando posteriormente 1.0 equivalente molar de *o*-hidroxifenona en 2 mL de HCl concentrado (36%) y 4.0 equivalente molar de EtOH. La mezcla se calentó a 60-65 °C por 4 h. Se adicionó hielo, se hicieron lavados con agua (30 x 30 mL), se ajustó a pH neutro con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo la fase acuosa con AcOEt (30 x 50 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra en mezclas de Hexano/AcOEt).

8.3.1.- 4,5-dimetoxi-2-etilfenol (**4a**) (Späth *et al.* 1940)



4a

Siguiendo el procedimiento general con 1.2 g (6.12 mmol) de **3a**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniéndose 0.85 g (77%) de **4a** como un sólido de color beige. *R_f* 0.63 (hexano/AcOEt 7:3); pf. 43 °C.

IR (KBr): 3276, 2959, 1618, 1528, 1451, 1204, 1170, 990 cm⁻¹.

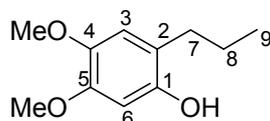
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-8), 2.56 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-7), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 5.04 (s, 1H, OH), 6.41 (s, 1H, H-6), 6.66 (s, 1H, H-3),

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 14.4 (CH₃-C₈), 22.5 (CH₂-C₇), 55.8 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 100.8 (C₆), 113.1 (C₃), 120.8 (C₂), 142.8 (C₄), 147.1 (C₁), 147.6 (C₅).

EM (70 eV) *m/z* 182 (M⁺, 79), 167 (100), 139 (33), 111 (58), 107 (10), 93 (15), 79 (24), 77 (25).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₀H₁₄O₃. 182.0943. Obtenido: 182.0949.

8.3.2.- 4,5-dimetoxi-2-propilfenol (**4b**) (Arnold y Bortnick. 1943)



4b

Siguiendo el procedimiento general con 0.62 g (2.95 mmol) de **3b**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 9:1)) obteniéndose 0.34 g (59%) como un sólido de color beige. *Rf* 0.5 (Hexano/AcOEt, 7:3); pf. 75-76 °C, [70.5-72 ° C, Arnold y Bortnick. 1943].

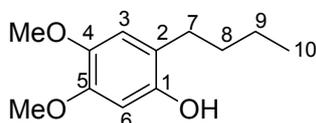
IR (KBr): 3445, 2958, 1619, 1521, 1454, 1416, 1202, 1115, 997 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-9), 1.60 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2 , H-7), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 5.36 (s, 1H, OH), 6.40 (s, 1H, H-6), 6.64 (s, 1H, H-3),

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 13.8 (CH_3 -C₉), 23.2 (CH_2 -C₈), 31.5 (CH_2 -C₇), 55.7 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 100.8 (C₆), 113.8 (C₃), 119.4 (C₂), 142.4 (C₄), 147.3 (C₁), 147.4 (C₅).

EM (70 eV) m/z 196 (M^+ , 31), 182 (5), 168 (11), 167 (100), 153 (5), 139 (27), 135 (5), 125 (6), 123 (9), 111 (45), 109 (17), 97 (5), 93 (10).

8.3.3.- 2-butil-4,5-dimetoxifenol (**4c**)



4c

Siguiendo el método general con 0.62 g (2.95 mmol) de **3c**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt,

95:5)) obteniéndose 0.55 g (59%) como un sólido de color beige; R_f 0.45 (Hexano/AcOEt, 7:3); pf. 54 °C.

IR (KBr): 3325, 2948, 1526, 1457, 1417, 1198, 116, 1005 cm^{-1} .

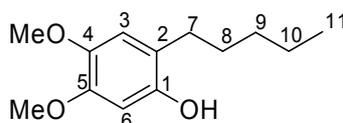
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-10), 1.38 (m, 2H, CH_2 , H-9), 1.56 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 , H-7), 3.80 (s, 3H, OCH_3 - C_5), 3.82 (s, 3H, OCH_3 - C_4), 4.59 (s, 1H, OH), 6.42 (s, 1H, H-6), 6.63 (s, 1H, H-3),

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 14.0 (CH_3 - C_{10}), 22.5 (CH_2 - C_9), 29.2 (CH_2 - C_7), 32.4 (CH_2 - C_8), 56.0 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 100.8 (C_6), 113.8 (C_3), 119.2 (C_2), 143.0 (C_4), 147.2 (C_1), 147.8 (C_5).

EM (70 eV) m/z 210 (M^+ , 32), 167 (100), 139 (21), 79 (12).

EMAR (70 eV) Calculado para: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$. 210.1256. Obtenido: 210.1256.

8.3.4.-4,5-dimetoxi-2-pentilfenol (4d)



4d

Siguiendo el método general con 1.0 g (4.20 mmol) de **3d**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 97:3)) obteniéndose 0.70 g (75%) como un sólido de color beige; R_f 0.65 (Hexano/AcOEt, 7:3); pf. 42 °C.

IR (KBr): 3337, 2930, 1522, 1455, 1200, 1117 cm^{-1} .

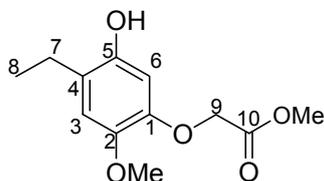
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 , H-11), 1.34 (m, 4H, CH_2 , H-10 y H-9), 1.58 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 , H-7), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.62 (s, 1H, OH), 6.42 (s, 1H, H-6), 6.63 (s, 1H, H-3),

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 14.0 (CH_3 - C_{11}), 22.5 (CH_2 - C_{10}), 29.5 (CH_2 - C_7), 29.9 (CH_2 - C_8) 31.6 (CH_2 - C_9), 55.9 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 100.9 (C_6), 113.8 (C_3), 119.3 (C_2), 142.9 (C_4), 147.2 (C_1), 147.8 (C_5).

EM (70 eV) m/z 224 (M^+ , 25), 167 (100), 139 (21), 79 (11).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₃H₂₀O₃. 224.1413. Obtenido: 224.1412.

8.3.5.- 4-etil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (8a)



8a

Con base en el procedimiento general, se mezclaron 1.2 g (4.72 mmol) de **7a**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 0.47 g (42%) de **8a** como un sólido de color beige *R_f* 0.25 (hexano/AcOEt 7:3); pf. 55 °C.

IR (KBr): 3253, 2961, 1748, 1616, 1520, 1449, 1204, 1120, 1019 cm⁻¹.

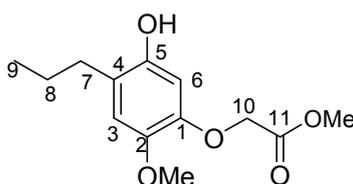
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃, H-8), 2.55 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-7), 3.75 (s, 3H, OCH₃-CO-C₁₀), 3.78 (s, 3H, OCH₃-C₂), 4.58 (s, 2H, OCH₂, H-9), 5.94 (s, 1H, OH), 6.42 (s, 1H, H-6), 6.67 (s, 1H, H-3),

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (CH₃-C₈), 22.5 (CH₂-C₇), 52.1 (OCH₃-C₁₀), 56.7 (OCH₃-C₂), 66.6 (CH₂-C₉), 103.9 (C₆), 114.1 (C₃), 123.6 (C₄), 143.2 (C₂), 145.2 (C₁), 147.3 (C₅), 170.0 (CO-C₁₀).

EM (70 eV) *m/z* 240 (M⁺, 80), 225 (41), 167 (72), 165 (40), 151 (13), 139 (44), 121 (14), 111 (100), 107 (22), 93 (22), 79 (23), 77 (24).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₂H₁₆O₅. 240.0998. Obtenido: 240.0998.

8.3.6.- 5-hidroxi-2-metoxi-4-propil-fenoxiacetato de metilo (8b)



8b

Con base en el procedimiento general, se mezclaron 1.0 g (3.93 mmol) de **7b**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 0.58 g (61%) de **8a** como un sólido de color blanco. *Rf* 0.38 (Hexano/AcOEt, 7:3), *pf*; 57-58 °C.

IR (KBr): 3462, 2958, 2869, 1747, 1520, 1447, 1201, 1123, 1009 cm^{-1}

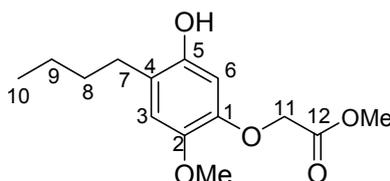
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-9), 1.59 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2 , H-7), 3.75 (s, 3H, OCH_3 -C₁₁), 3.80 (s, 3H, OCH_3 -C₂), 4.60 (s, 2H, OCH_2 , H-10), 5.64 (s, 1H, OH), 6.41 (s, 1H, H-6), 6.65 (s, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 13.8 (CH_3 -C₉), 23.0 (CH_2 -C₈), 31.6 (CH_2 -C₇), 52.2 (OCH_3 -C₁₁), 56.6 (OCH_3 -C₂), 66.5 (OCH_2 -C₁₀), 103.6 (C₆), 114.6 (C₃), 121.8 (C₄), 143.0 (C₂), 145.4 (C₁), 147.3 (C₅), 170.0 (CO-C₁₁).

EM (70 eV) m/z 254 (M^+ , 18), 226 (15), 225 (100), 207 (2), 197 (2), 181 (17), 179 (17), 178 (6), 167 (28), 153 (8), 139 (36), 137 (42), 123 (15), 111 (59), 109 (12), 93 (8).

EMAR (70 eV) Calculado para: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$. 254.1154. Obtenido: 254.1151.

8.3.7.- Preparación de 4-butil-5-hidroxi-2-metoxi-fenoxiacetato de metilo (**8c**)



8c

Con base al procedimiento general, se mezclaron 1.2 g (4.25 mmol) de **7c**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 0.5 g (44%) de **8c** como un sólido de color blanco; *Rf* 0.41 (Hexano/AcOEt 7:3); *pf*. 74-75 °C.

IR (KBr): 3123, 2951, 1771, 1626, 1528, 1422, 1201, 1129, 1021 cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3 , H-10), 1.37 (m, 2H, CH_2 , H-9), 1.55 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 , H-7), 3.78 (s,

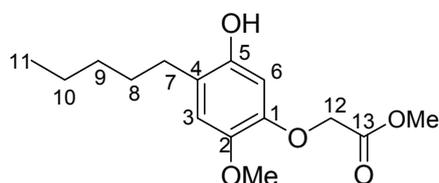
3H, OCH₃-C₁₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃-C₂), 4.63 (s, 2H, OCH₂, H-11), 4.73 (s, 1H, OH), 6.39 (s, 1H, H-6), 6.66 (s, 1H, H-3).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 13.9 (CH₃-C₁₀), 22.5 (CH₂-C₉), 29.4 (CH₂-C₇), 31.2 (CH₂-C₈), 52.2 (OCH₃-C₁₂), 56.7 (OCH₃-C₂), 66.8 (OCH₂-C₁₁), 103.9 (C₆), 114.7 (C₃), 121.8 (C₄), 143.5 (C₂), 145.8 (C₁), 147.1 (C₅), 169.7 (CO-C₁₂).

EM (70 eV) *m/z* 268 (M⁺, 34), 225 (100), 195 (19), 167 (17), 137 (21), 111 (16).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₄H₂₀O₅. 268.1311. Obtenido: 268.1311.

8.3.8.- Preparación de 5-hidroxi-2-metoxi-4-pentil-fenoxiacetato de metilo (8d)



8d

Con base en el procedimiento general, se mezclaron 0.35 g (1.18 mmol) de **7d**, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20 g/g de muestra, (Hexano/AcOEt, 85:15)) obteniéndose 0.14 g (43%) de **8d** como un sólido de color beige; *R_f* 0.43 (Hexano/AcOEt 7:3); pf. 72 °C.

IR (KBr): 3310, 2927, 1769, 1722, 1529, 1422, 1304, 1211, 1125, 1013 cm⁻¹

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃, H-11), 1.34 (m, 2H, CH₂, H-10 y H-9), 1.57 (m, 2H, CH₂, H-8), 2.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂, H-7), 3.78 (s, 3H, OCH₃-C₁₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃-C₂), 4.63 (s, 2H, OCH₂, H-12), 4.76 (s, 1H, OH), 6.39 (s, 1H, H-6), 6.66 (s, 1H, H-3).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 14.0 (CH₃-C₁₁), 22.5 (CH₃-C₁₀), 29.6 (CH₂-C₇ o C₈), 29.7 (CH₂-C₈ o C₇), 31.6 (CH₂-C₉), 52.2 (OCH₃-C₁₃), 56.7 (OCH₃-C₂), 66.8 (OCH₂-C₁₂), 103.9 (C₆), 114.7 (C₃), 121.9 (C₄), 143.6 (C₂), 145.8 (C₁), 147.1 (C₅), 169.8 (CO-C₁₃).

EM (70 eV) *m/z* 282 (M⁺, 36), 226 (13), 225 (100), 209 (10), 167 (11), 139 (15).

EMAR (70 eV) Calculado para: C₁₅H₂₂O₅. 282.1467. Obtenido: 282.1472.



8.4.- Determinación del efecto hipolipemiante en el modelo de hiperlipidemia inducida por Tritón WR 1339 (Silva *et al.* 2001).

El protocolo ha utilizar está validado por lineamientos internacionales. Se emplearon ratones macho ICR con un peso de 24 ± 3 g y 8 semanas de edad. Fueron acondicionados durante una semana en cajas metálicas a 24 ± 2 °C, en cuartos con periodos de luz-obscuridad de 12 horas y humedad relativa del 45% controlados, con agua y alimento *ad libitum*.

Al término de este período, se distribuyeron aleatoriamente 8 animales por lote en cada uno de los grupos de experimentación. Todos los ratones fueron alimentados con dieta normocolesterolémica (alimento molido Lab Rodent Diet 5001).

Los lotes se administraron una vez al día por vía oral con 0 (vehículo), 25, 50 y 100 mg/Kg de peso de los diferentes compuestos, mismos que fueron suspendidos en una mezcla de tween 80 /agua destilada en proporción 1:100.

Una hora después de la administración, a excepción del primer grupo que sólo recibió el vehículo, todos los grupos se administraron con Tritón WR 1339 (Tyloxapol) vía intraperitoneal en dosis de 400 mg/kg.

Veintidós horas después, se administraron nuevamente por vía oral los diferentes compuestos en dosis de 0 (vehículo), 25, 50 y 100 mg/Kg de peso. Cuarenta y seis horas después se repitió la administración y finalmente dos horas después, se obtuvieron las muestras sanguíneas de los ratones mediante punción retroorbital, y fueron centrifugadas a 13000 rpm durante 15 minutos para la obtención de suero. Se cuantificará el colesterol total, colesterol- HDL y triacilglicérols, empleando un equipo autoanalizador Selectra II VitaLab Wiener Lab. El colesterol-LDL se calculará mediante la fórmula de Friedelwald.



El porcentaje de reducción de colesterol será calculado con relación al grupo de ratones hipercolesterólemicos, considerando la respuesta del grupo hipercolesterolémico con el 100%.



8.- BIBLIOGRAFÍA

Alonso-Orgoaz, S.; Moreno, L.; Macaya, C.; Rico, L.; Mateos-Cáceres, J. P.; Sacristán, D.; Pérez-Vizcaíno, F.; Segura, A.; Tamargo, J.; López-Farré, A. (2006). Proteomic study of plasma from moderate hypercholesterolemic patients. *Journal of Proteome Research*. 5, 2301-2308.

Alba, Z. E. L.; Pereira, R. G.; Aguilar, B. A. (2003). Lipoproteína (a):Estructura, metabolismo, genética y mecanismos patogênicos. *Revista Cubana de Investigación Biomédica*. 22, 32-40.

Alvarado, S. I.; Marc, P. A.; Dahlke, B. J.; Reilly, E. M. (1996). 4-phenoxycoumarinas as herbicidal agents. *United States Patent 5563280*, 68-189.

Aniol, Mirosław.; Wawrzeńczyk, C. (1994). Crhomenes and crhomanones. Part II. The Birch reduction of Precocene I and precocene II. *Heterocycles*. 38, 2655-2662.

Arnold, T. R.; Bortnick, N. (1945). Studies in the veratrole series. *Journal of the American Chemical Society*. 67, 806-808.

Avramoglu, K. R.; Basciano, H.; Adeli, K. (2006). Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant status. *Clinica Chimica Acta*. 368, 1-19.

Baxter, R. M.; Fan, M. C.; Kandel, S. L. (1962). *Cis-trans* isomers of asarone, their liquids-gas chromatographic behavior and that of certain other propenylphenoethers. *Canadian Journal of Chemistry*. 40, 154-157.

Bensari, A. Zaveri, T. N. (2003). Titanium (IV) chloride-mediated ortho-acylation of phenols and Napthols. *Synthesis*. No. 2, 267-271.



Beroza, M. (1956). 3,4-methylenedioxyphenoxy compounds as synergist for natural and synthetic pyrethrins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 4, 49-53.

Bjørsvik, R. H.; Occhipinti, G.; Gambarotti, C.; Cerasino, L.; Jensen, R. V. (2005). Synthesis of metoxi-substituted phenols by peracid oxidation of the aromatic ring. *Journal of Organic Chemistry*. 70, 7290-7296.

Boyer, L. J.; krum, E. J.; Myers, C. M.; Fazal, N. A.; Wigal, T. C. (2000). Synthetic utility and mechanistic implications of the Fries rearrangement of hydroquinone diester in Boron trifluoride complexes. *Journal of Organic Chemistry*. 65, 4712-4714.

Brieady, L.; E. (2002). Hypolipidemic 1,4-benzothiazepine derivative. *European Patent EP1203769*.

Cassani-Galindo, M.; Madrigal-Bujaidar, E.; Chamorro, G.; Díaz, F.; Tamariz, J.; Espinoza-Aguirre, J. J. (2005). In vitro genotoxic evaluation of three α -asarone analogues. *Toxicology in Vitro*. 19, 547-552.

Andrade, C. A.; Martínez, Z. E.; Soto, C. A.; Revilla, M. C.; Wiedenfeld, H. (2008). Chronic hypoglucemic effect of *Malmea depressa* roo ton n5-streptozocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 11, 358-362.

Chamorro, G.; Salazar, M.; Salazar, S.; Mendoza, T. (1993). Farmacología y toxicología de *Guatteria gaumeri* y α -asarona. *Revista de Investigación Clínica*. 45, 597-604.

Chamorro, G.; Garduño, L.; Sánchez, A.; Labarrios, F.; Salazar, M.; Martínez, E.; Díaz, F.; Tamariz, J. (1998). Hypolipidaemic activity of dimethoxy unconjugated propenyl side-chain analogs of α -asarone in mice. *Drug Development Research*, 43, 105-108.



Chen, H-A.; Kuo, B-W.; Chen, W-C. (2004). Photohydrodimerization of 6-methoxyflavone to 6-6''-dimethoxy-2,2''-biflavanones. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 51, 1389-1394.

Chilmonczyk, Z.; Siluk, D.; Kalliszan, R.; Łozowicka, B.; popławski, J.; Filipeak, S. (2001). New chemical structures of hypolipidemic and antiplatelet activity. *Pure and Applied Chemistry*. 73, 1445-1458.

Cordell, A, G.; Lemos, G. T.; Monte, J. Q. F.; Mattos, C. M. (2007). Vegetables as chemical reagents. *Journal of Natural Products*. 70, 478-492.

Cruz C, Salazar M, Garcíafigueroa Y, Hernández D, Díaz F, Chamorro G, Tamariz J. (2003). Hypolipidemic activity of new phenoxyacetic derivatives related to α -asarone with minimal pharmacophore features. *Drug Development Research*. 60:186-196.

De Díaz, P. M, A.; Gottlieb, R. O. (1979). Propiophenones from *Piper marginatum*. *Planta Medica*. 35, 190-191.

Díaz, F.; Muñoz, H.; Labarrios, F.; Chamorro, G.; Salazar, M.; Morelos, M. E. (1993). Synthesis and hypolipidemic activity of some α -asarone analogs. *Medicinal Chemistry Research*. 3, 101-109.

Enríquez, R. G.; Chávez, M. A.; Jáuregui, F. (1980). Propenylbenzenes from *Gautteria gaumeri*. *Phytochemistry*. 19, 2024-2025.

Faergeman, O. (2000). Hypertriglyceridemia and the fibrate trials. *Current Opinion in Lipidology*. 11, 609-614.

Figuly, D. G.; Royce, D. S.; Khasat, P. N.; Schock, E. L.; Wu, D. S.; Davidson, F.; Campbell, C. G. Jr.; Keating Y. M.; Chen, W. H.; Shimshick, J. E.; Fischer, T. R.; Grimminger, C. L.; Thomas, E. B.; Smith, H. L.; Gillies, J. P. (1997).



Preparation and characterization of novel poly(alkylamine)-based hydrogels designed for use as bile acid sequestrants. *Macromolecules*. 30, 6174-6184.

García, O.; Nicolás, E.; Albericio, F. (2003). O-Formylation of electrón-rich phenols with dichloromethyl methyl ether TiCl_4 . *Tetrahedron Letters*. 44, 4961-4963.

Gapinski, M. D.; Roman, C. R.; Rinkema, L. E.; and Fleisch, J. H. (1988). Leukotriene Receptor Antagonists. 4. Synthesis and Leukotriene D_4/E_4 receptor Antagonist Activity of 4-(Alkyl)acetophenone Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 31, 172-175.

Hardman, G. J.; Limbird, E. L.; McLinoff, B. P.; Ruddan, W. R.; Gilman, G. A. (1999). Las bases farmacológicas de la terapeutica. *McGraw-Hill*. México, Vol. II, pp., 940-959.

Herk, V. T.; Brussee, J.; Van den Niuwendijk, H. C. M. A.; van der Klein, M. A. P.; Ijzerman, P. A.; Stannek, C.; Burmeister, A.; Lorenzen, A. (2003). Pyrazole derivatives as partial agonists for the nicotinic acid receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 46, 3945-3951.

Hong, R.; Feng, J.; Hoen, R.; Lin, Q-G. (2001). Synthesis of (\pm)-3,3'-bis(4-hydroxy-2H-benzopyran): a literature correction. *Tetrahedron*. 57, 8685-8689.

Huls, R. (1958). Synthesis de chromenes substitues. Synthèse du diméthoxy-6-7 diméthyl-2-2 Δ -3 chromène (agèratocromène). *Bulletin des Societes Chimiques Belges*. 67, 22-32.

Jones, H. G.; Mackenzie, D. B. J.; Robertson, A.; Whalley, B. W. (1949). The chemistry of fungi. Part II. Derivatives of 3,4-dimethoxyphenol. *Journal of Chemical society*. 562-569.



Labarrios, F.; Garduño, L.; Rosario, Vidal. M.; Garcia, R.; Salazar, M.; Martinez, E.; Diaz, F.; Chamorro, G.; Tamariz, J. (1999). Synthesis and Hypolipidaemic Evaluation of a Series of α -Asarone Analogues Related to Clofibrate in Mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51, 1-7.

Ladino, N. D. L.; Crabtree, N. D. U. (2009). Manejo nutricional de las dislipidemias e hiperlipidemia en pediatría. *Revista Gastrohnutp*. 11, 37-47.

Lee, Y. J.; Lee, Y. J.; Yun, S. B.; Hwang, K. B. (2004). Antifungal activity of β -asarone from Rhizomes *Acorus gramineus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 52, 776-780.

Lyttle, H. M.; Carter, G. T.; Cook, M. R.; (2001). Improved synthetic procedures for 4,7,2',7'-tetrachloro and 4',5'-dichloro-2',7'-dimethoxy-5-(and 6)-carboxyfluoresceins. *Organic Process Research and Development*. 5, 45-49.

Magdziarz, T.; Łozowicka, B.; Gieleciak, R.; Bąk, A.; Polański, J.; Chilmonczyk, Z. (2006). 3D QSAR study of hypolipidemic asarones by comparative molecular surface analysis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 14, 1630-1643.

Mandoki, J. J.; Krumm-Heller, C.; Vega-Noverola, J.; Wong-Ramírez, C.; Arriaga, C.; Roa, R. Aislamiento de la asarona de la corteza de *Gutteria gaumeri* (elemuy) y el estudio de su acción hipercolesterolemia. Resúmenes del IV congreso Nacional de Farmacología: 1980 Marzo 18-20; Mérida: Asociación Mexicana de Farmacología, 1980.

Mendieta, M.; A. (2007). Síntesis de compuestos fenólicos con potencial actividad biológica. *Tesis de licenciatura UAT*. 35-38.

Meaney, E.; Lara-Esqueda, A.; Ceballos-Reyes, G. M.; Asbun, J.; Vela, A.; Martínez-Marroquín, Y.; López, V.; Meaney, A.; de la cabama-Tamez, E.; Velásquez-Monroy, O.; Tapia-Conyer, R. (2007). Cardiovascular risk factors in



the urban Mexican populations: The FRIMEX study. *Public Health*. 121, 378-384.

Medina-Franco, J.; López, V. F.; Rodríguez, M. S.; Castillo, R.; Chamorro, G.; Tamariz, J. (2005). Molecular docking of the highly hypolipidemic agent α -asarone with the catalytic portion of HMG-CoA reductase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 15, 989-994.

Moffett, B. R.; Hanze, R. A.; Seay, H. P. (1964). Central nervous depressants. V. Polyhydroxy and methoxyphenyl ketones, carbinols, and derivatives. *Journal of Chemical society*. 7, 178-186.

Moghaddam, M. F.; Ghaffarzadeh, M.; Abdi-Oskoui, H. S. (1999). Tandem Fries reaction- conjugated addition under microwave irradiation in dry media; one pot synthesis of flavanones. *Journal of Chemical Research, Synopses*. 10, 574-575.

Naeimi, H.; Moradi, L. (2006). Facile, convenient and regioselectiva direct *ortho*-acylation of phenols and naphthols catalyzed by Lewis acids under free solvent and microwave conditions. *Journal of Molecular catalysis A: Chemical*. 256, 242-246.

Orphanos, G. D.; Taurins, A. (1966). Preparation of 3,4-methylenedioxy- and 3,4-dimethoxy-6-aminophenol. *Canadian Journal of Chemistry*. 44, 1875-1879.

Otero, A. M.; Bianchi, A.; Dellepiane, M.; Pou, R.; Storch, E.; Pons, E.; Alonso, J.; Lens, D.; Attarian, D.; Mota, N.; Ceria, B.; Ferrari, A. (2005). Prevalencia de altas concentraciones de lipoproteína (a) en embarazos complicados con restricción del crecimiento fetal intrauterino. *Revista Médica del Uruguay*. 21, 236-241.

Pérez-Pastén, R.; García, V. R.; Garduño, L.; Reyes, E.; Labarrios, F.; Tamariz, J.; Chamorro, G. (2006). Hypolipidemic and antiplatelet activity of phenols of



phenoxyacetic acid derivatives related to alpha-asarone. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 58, 1343-1349.

Ploypradith, P.; Jinaglueng, W.; Pavaro, C.; Ruchirawat, S. (2003). Further developments in the synthesis of lamellarin alkaloids via direct metal-halogen exchange. *Tetrahedron Letters*. 44, 1363-1366.

Poplawski J, Lozowicka B, Dabis AT, Lachowska B, Witkowski S, Siluk D, Petruszewicz J, Strzalkowska M, Chilmonezyk ZJ. (2000). Synthesis and hypolipidemic and antiplatelet activities of α -asarone isomers in humans (in vitro), mice (in vivo), and rats (in vivo). *Journal of Medicinal Chemistry*. 43, 3671-3676.

Rodríguez, P. L.; Juárez, S. M.; Antúnez, S. J.; Baeza, I.; Wong, C. (2003). α -Asarone inhibits HMG-CoA reductase, lowers serum LDL-cholesterol levels and reduces biliary CSI in hypercholesterolemic rats. *Phytomedicine*. 10, 398-404.

Sartori, G.; Maggi, R. (2006). Use of solid catalysts in Friedel-Crafts Acylation reactions. *Chemical Reviews*. 106, 1077-1104.

Sharghi, H.; Kaboudin, B. (1998). Alumina in methanesulfonic acid (AMA) as a new efficient reagent for direct acylation of phenol derivatives and Fries rearrangement. A convenient synthesis of *o*-hydroxyarylketones. *Journal of Chemical Research, Synopses*. 10, 628-629.

Sharghi, H.; Hosseini-Sarvari, M.; Eskandari, R. (2005). Direct acylation of phenol and naphthol derivatives in a mixture of graphite and methanesulfonic acid. *Synthesis*. 12, 2047-2052.

Silva, R. M.; Santos, F. Maciel, M. A.; M. Pinto, A. C.; Rao, V. S. N. (2001). Effect of *trans*-dehydrocrotonin, a 19-nor-clerodane diterpene from *Croton cajucara* on experimental hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia induced by Triton WR-1339 (tyloxapol) in mice. *Planta Medica*. 6, 763-765.



Shu, Z. Y. (1998). Recent natural products based drugs development: A pharmaceutical industry perspective. *Journal of Natural Products*. 61, 1053-1071.

Shulgin, T. A. (1975). Psychotomimetic phenylisopropilamines.5. 4-alkyl-2,5-dimethoxyphenylisopropylamines. *Journal of Medicinal Chemistry*. 18, 1201-1204.

Späth, E.; Pailer, M.; Gergely, g. (1940). Über die bildung von phenolen bei der einwirkung von H₂O₂ auf nichtphenolicsche aromatische aldehyde. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 935-938.

Takuo, Kosuge.; Masami, Y.; Harou, N.; Yasuhisa, G.; Michio, N. (1978). Studies on antitussive principles of *Asiasari radix*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 26, 2284-2285.

Vorokov, M. G.; Dubinskaya, B. I.; Dolmaa, G.; Klyba, L. V. (1990). *Zh. Obsh. Khim.* 60, 1083.

Watts, G. F.; Dimmitt, S. B. (1999). Fibrates, dyslipoproteinaemia and cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 10, 561-574.

Witiak, T. D.; Kim, K. S.; Tehim, K. A.; Sternitzke, D. k.; McCreery, L. R.; Kim, U. S.; Feller, R. D.; Romstedt, J. K.; Kamanna, S. V. Newman, I. A. H. (1988). Synthetic *aci*-reductones: 3,4-dihydroxy-2*H*-1-benzopyra-2-ones and their *cis*- and *trans*-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro diastereomers. Antiaggregatory, antilipidemic, and redox properties compared to those of the 4-substituted 2-hydroxytetronic acids. *Journal of Medicinal Chemistry*. 31, 1437-1445.

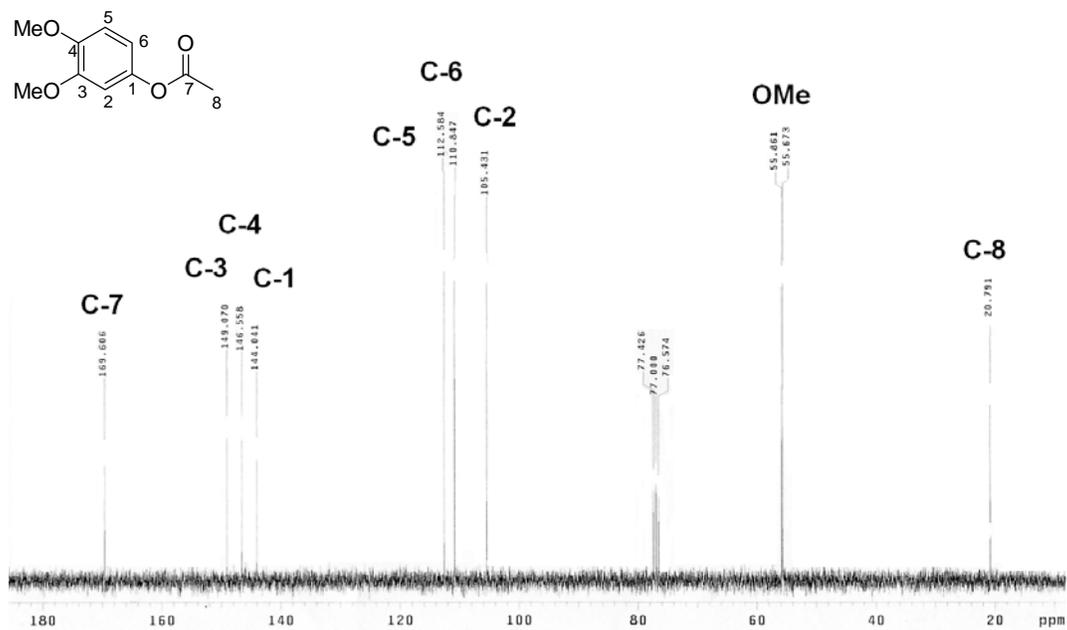
Yassa, N.; Akhani, H.; Aqaahmadi, M.; Salimian, M. (2003). Essential oils two endemic species of *Apiaceae* from Iran. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*. 58c, 459-463.



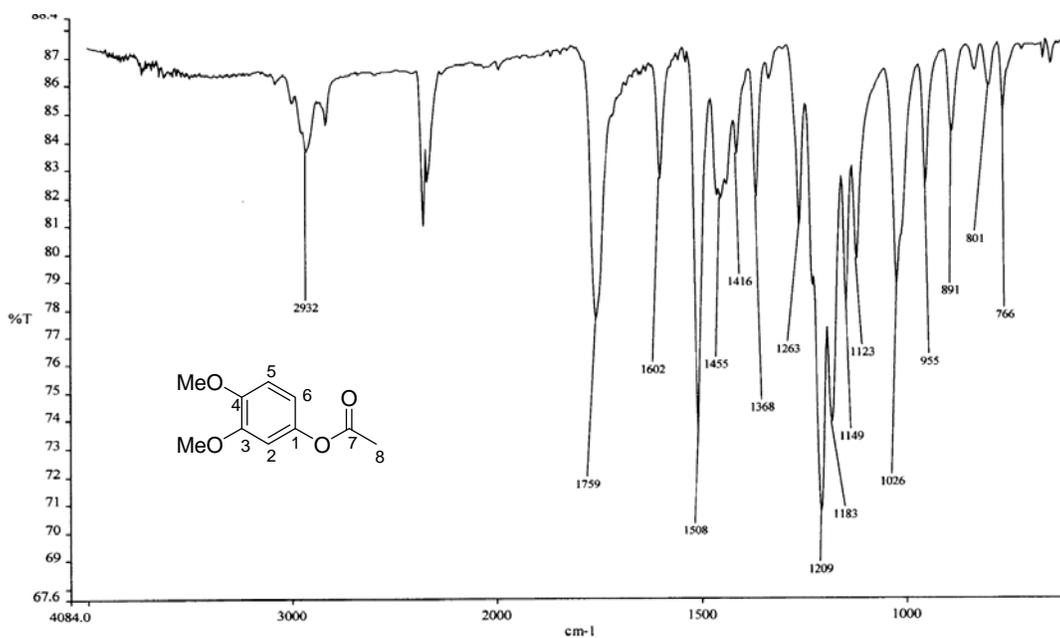
Zúñiga, C.; Garduño, L.; Cruz, C.; Salazar, M.; Pérez, P. R.; Chamorro, G.; Labarrios, F.; Tamariz, J. (2005). Design of new potent hypolipidemic agents with the synergistic structural properties of α -asarone and fibrates. *Drug Development Research*. 64, 28-40.



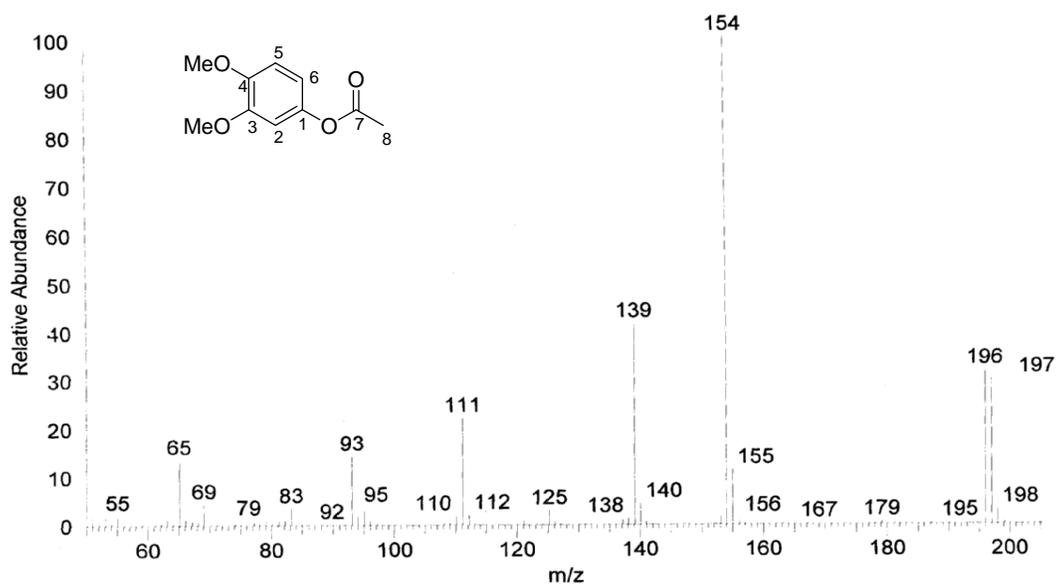
9.- A N E X O S



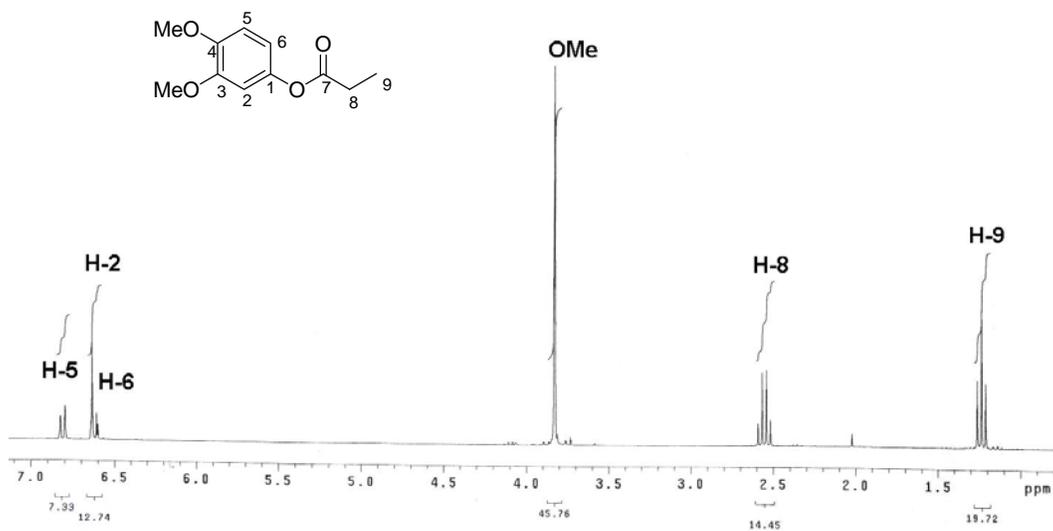
Espectro de RMN de ¹H de **2a** (300 MHz, CDCl₃).



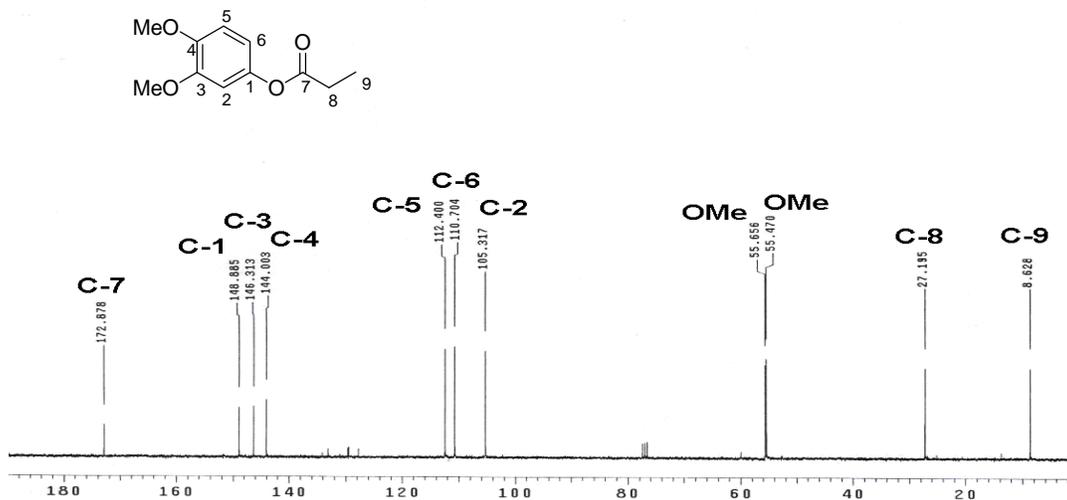
Espectro de RMN de ¹H de **2a** (KBr).



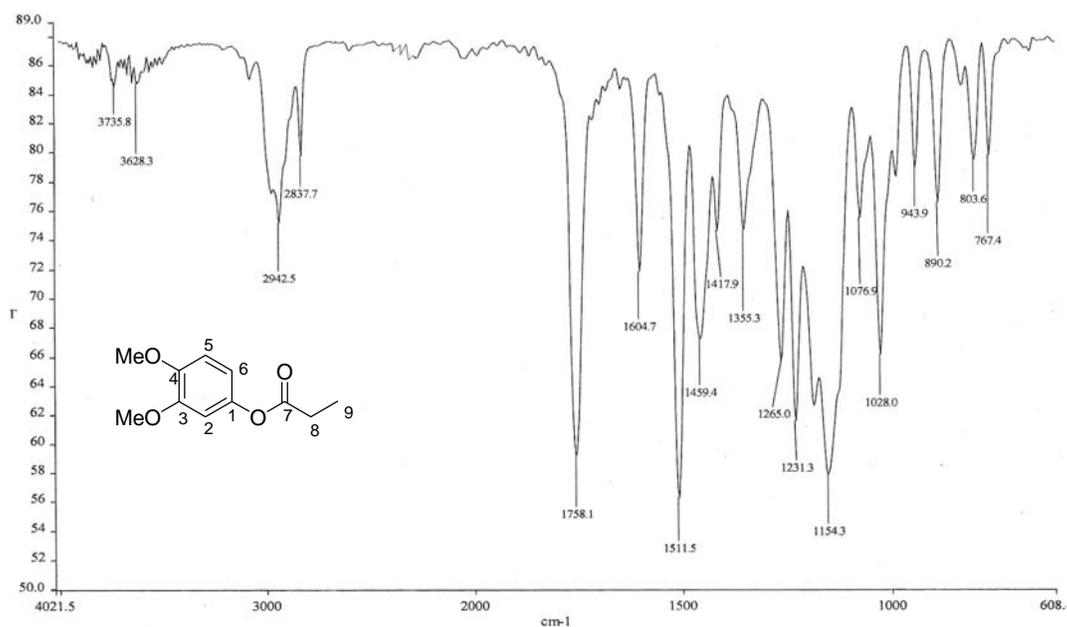
Espectro de EM de inserción indirecta de **2a** (70 ev).



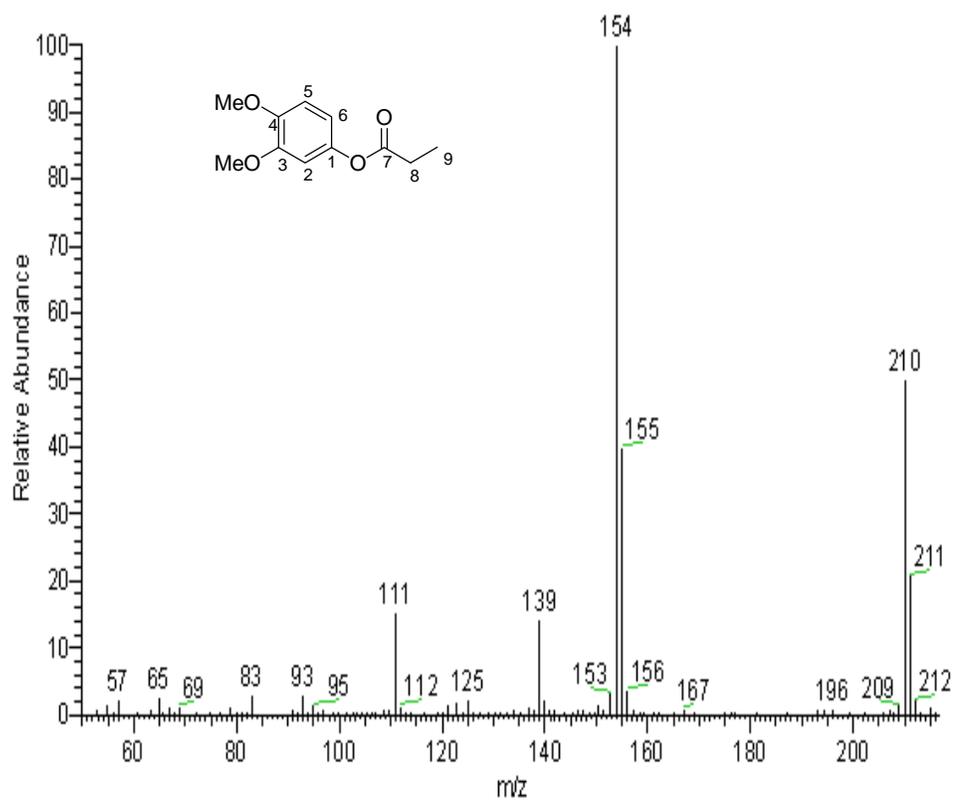
Espectro de RMN de ¹H de **2b** (300 MHz, CDCl₃).



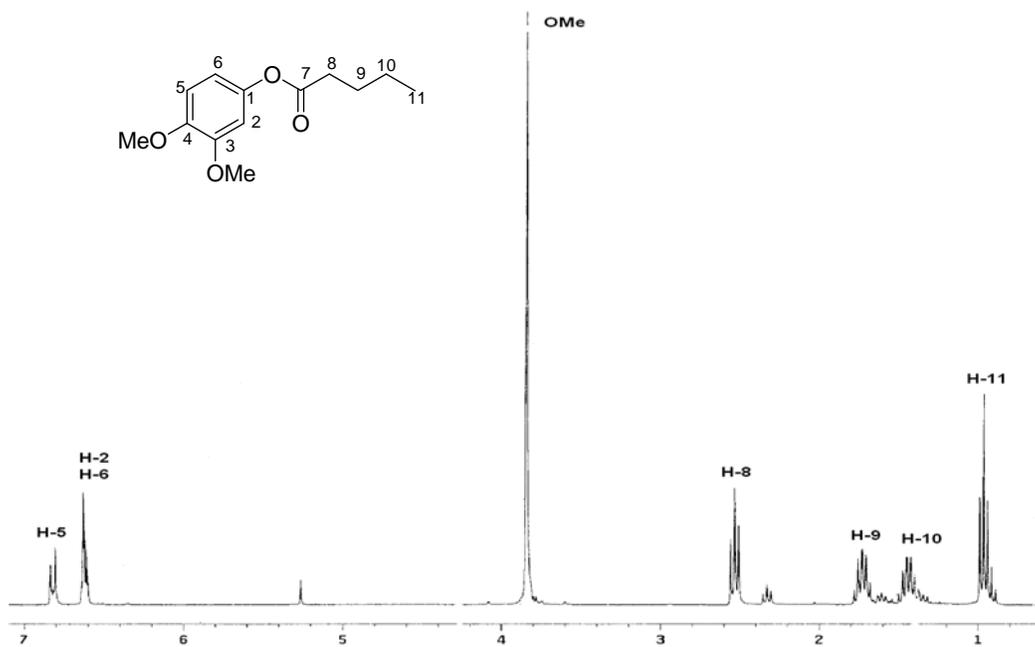
Espectro de RMN de ^{13}C de **2b** (75.4 MHz, CDCl_3).



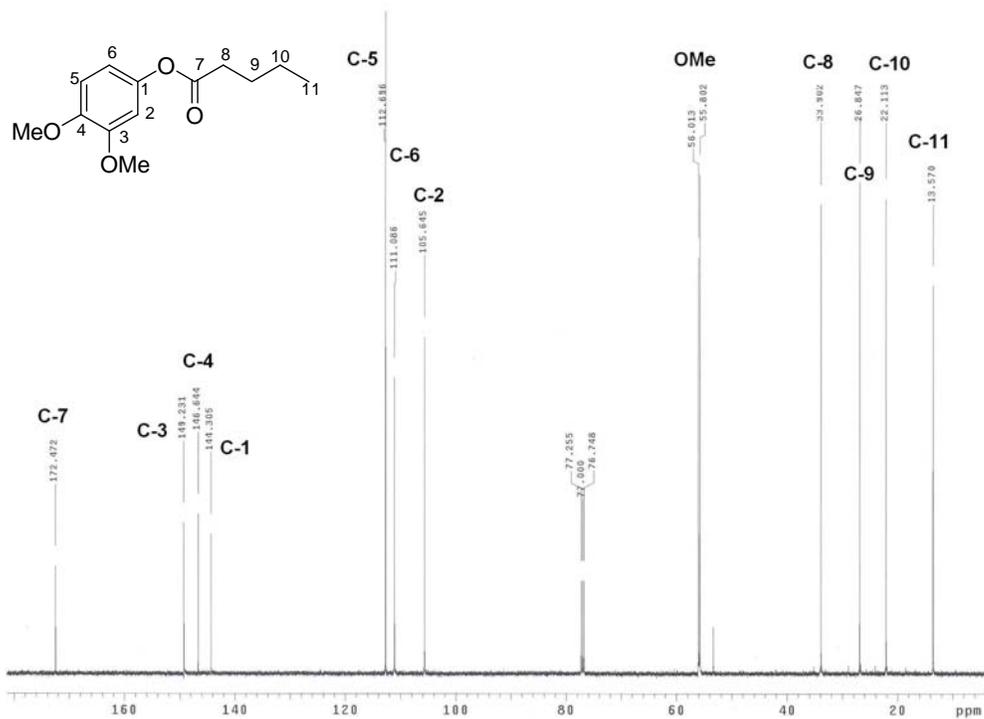
Espectro de IR de **2b** (CH_2Cl_2).



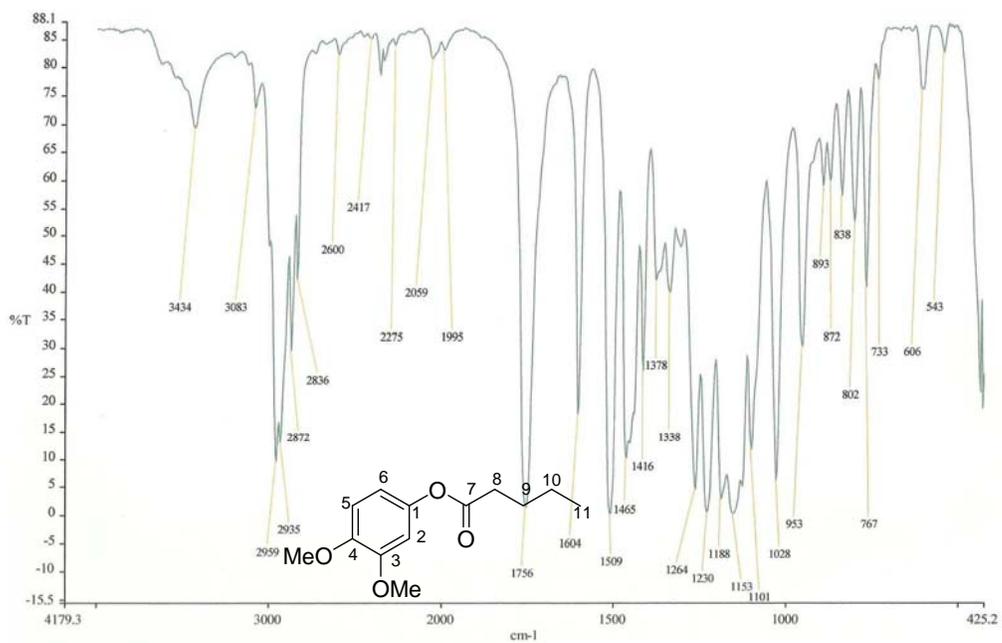
Espectro de EM de inserción indirecta de **2b** (70 eV).



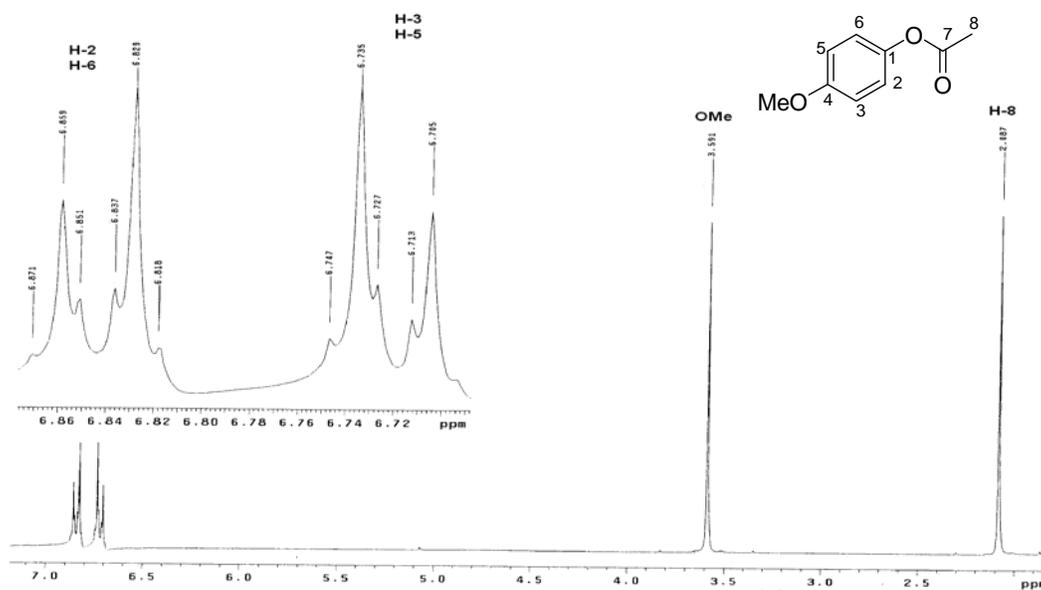
Espectro de RMN de ¹H de **2d** (300 MHz, CDCl₃).



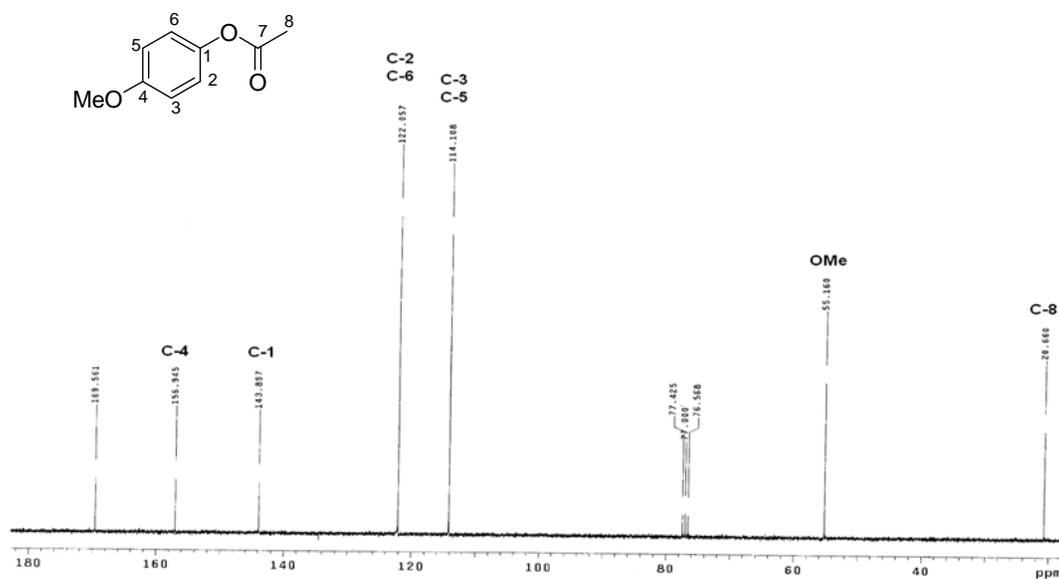
Espectro de RMN de ^{13}C de **2d** (126 MHz, CDCl_3)



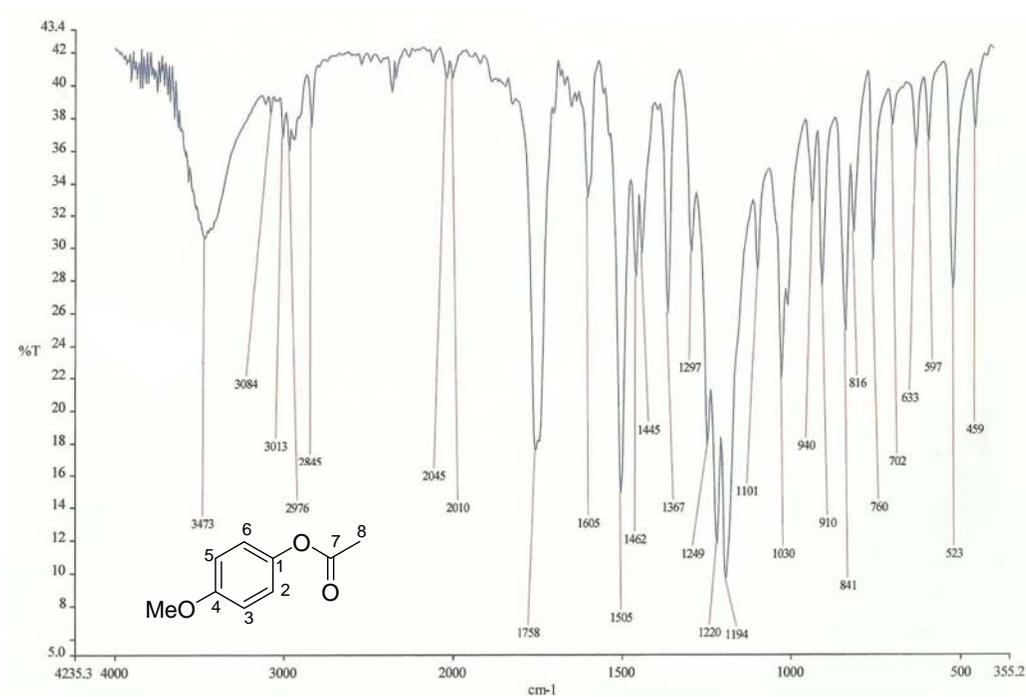
Espectro de IR de **2d** (CH_2Cl_2).



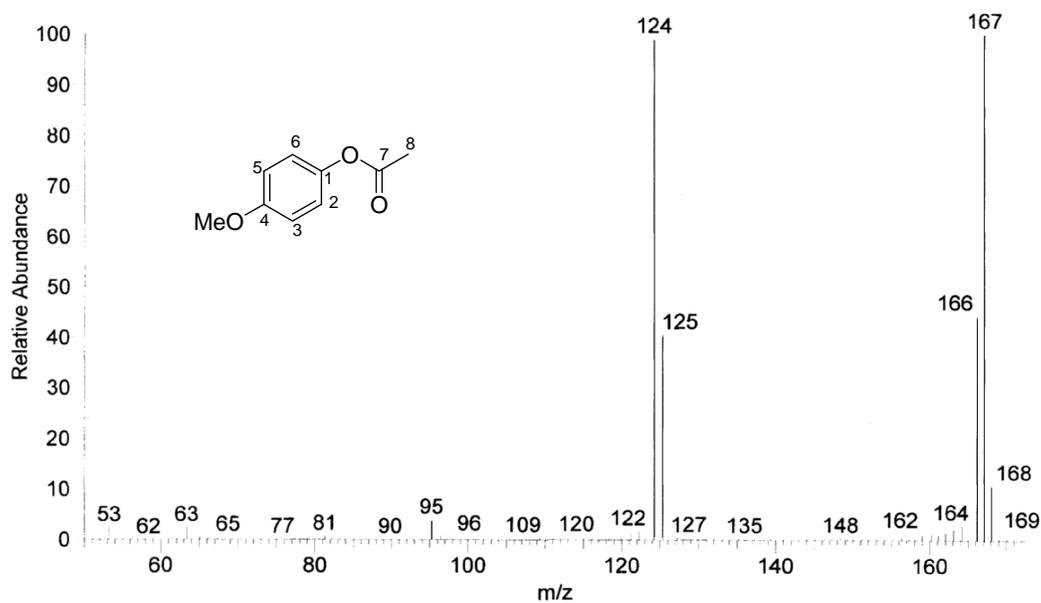
Espectro de RMN de ¹H de **5a** (300 MHz, CDCl₃).



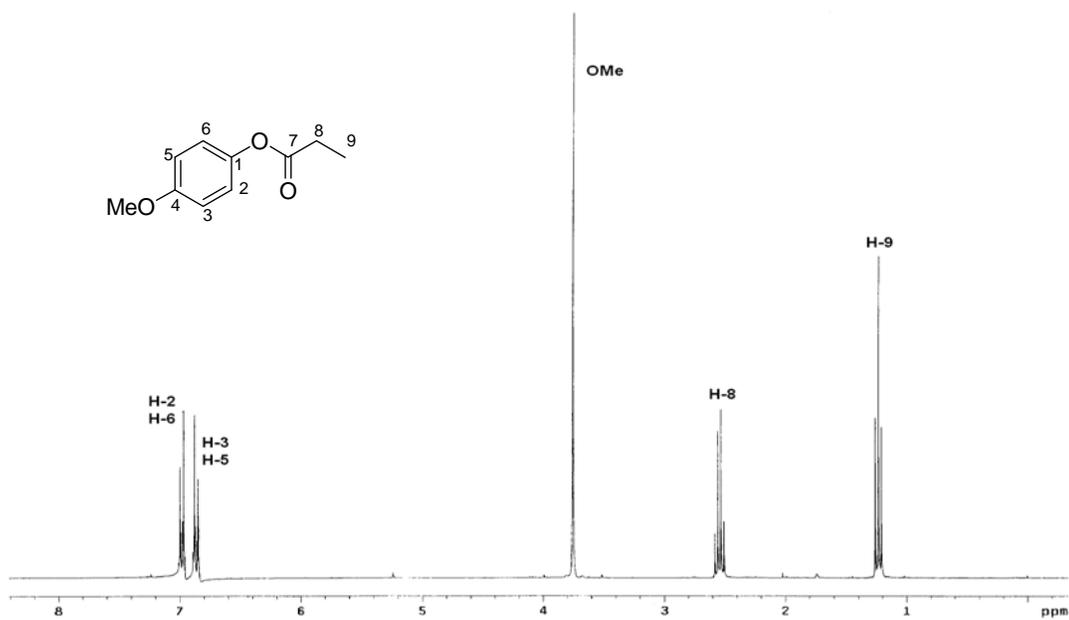
Espectro de RMN de ¹³C de **5a** (75.4 MHz, CDCl₃).



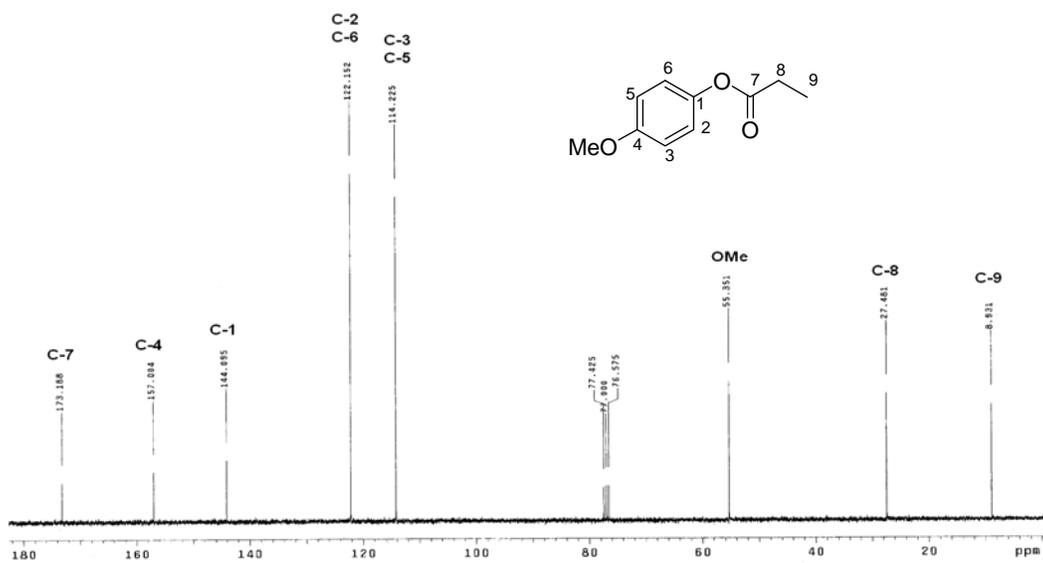
Espectro de IR de **5a** (KBr).



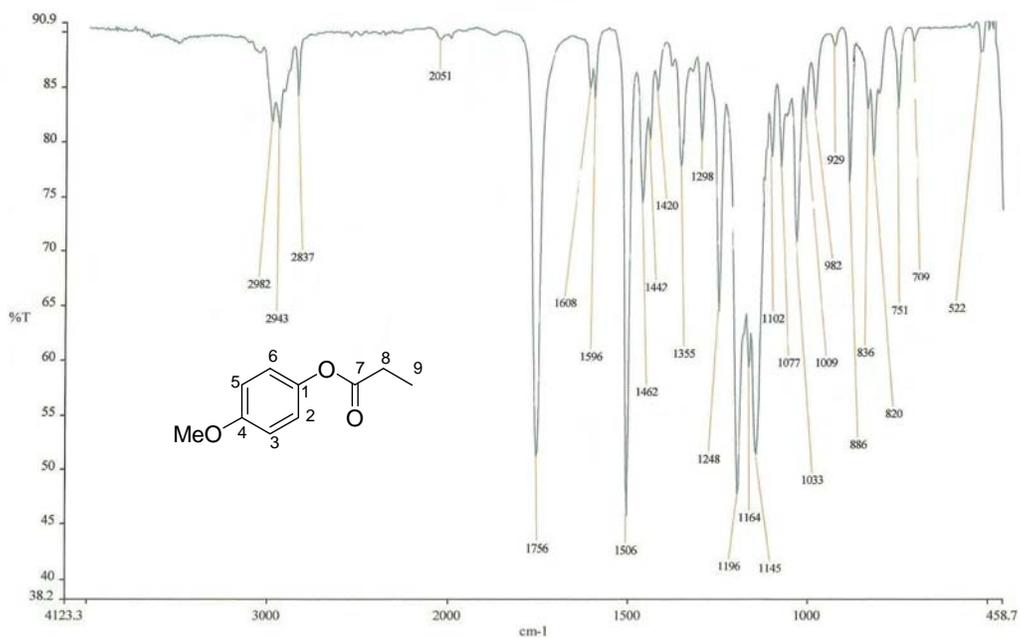
Espectro de EM de inserción indirecta de **5a** (70 eV).



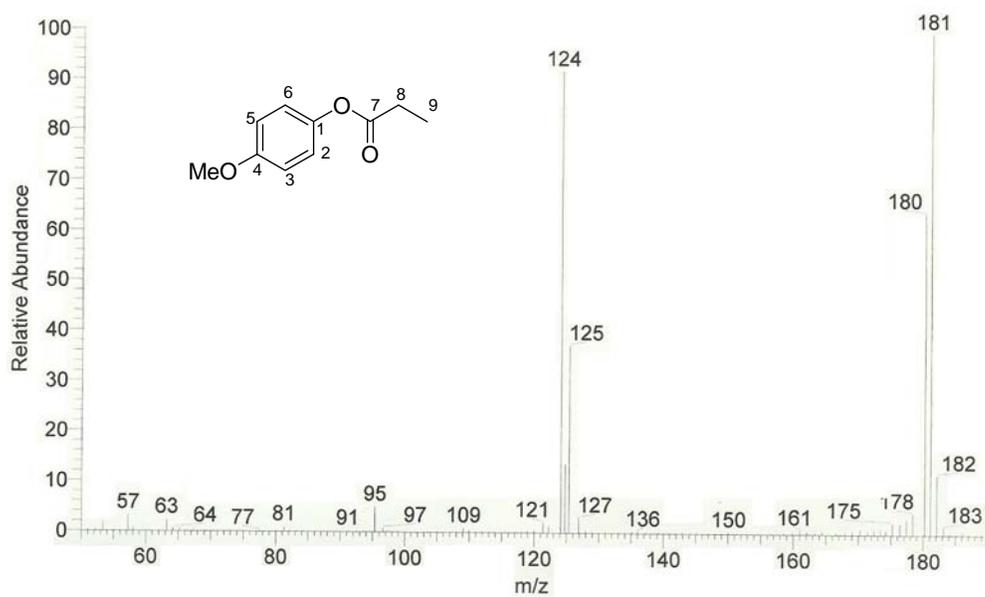
Espectro de RMN de ¹H de **5b** (300 MHz, CDCl₃).



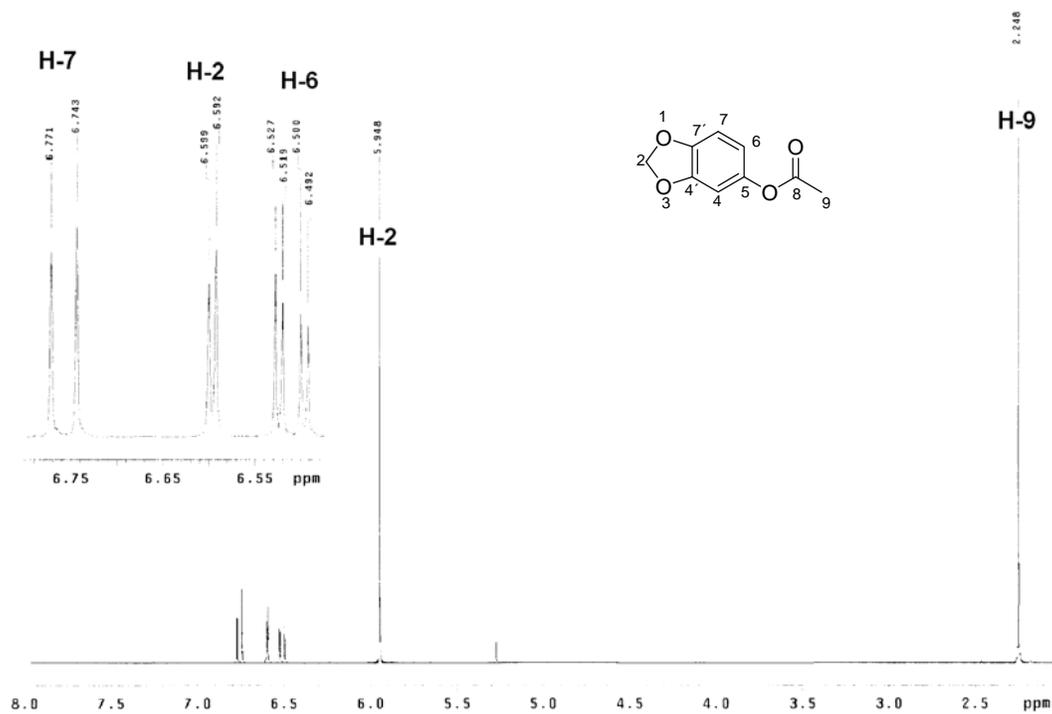
Espectro de RMN de ¹³C de **5b** (75.4 MHz, CDCl₃).



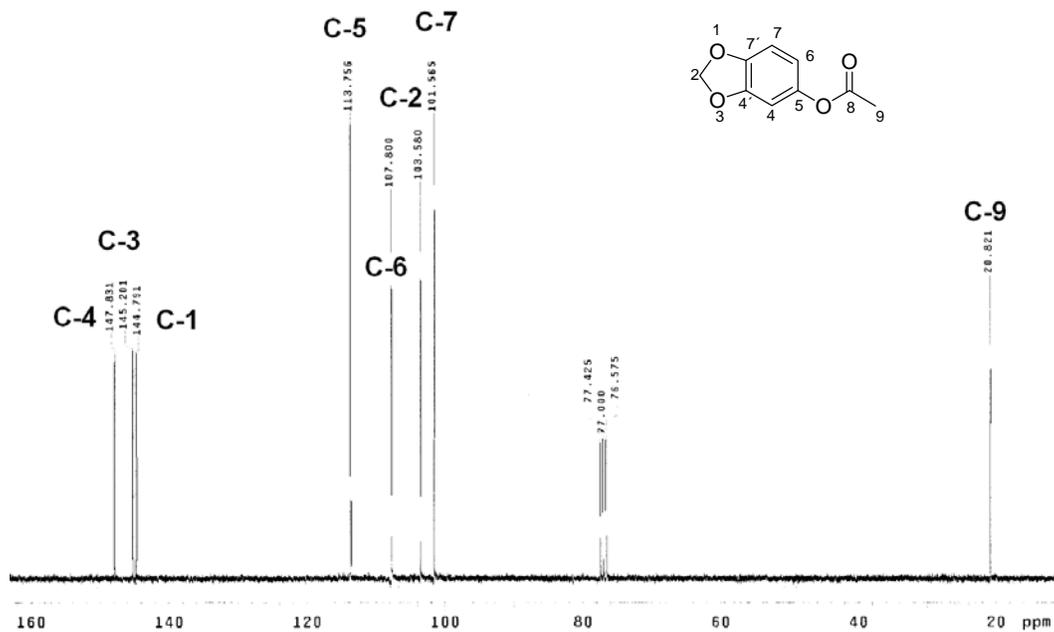
Espectro de IR de **5b** (CH₂Cl₂).



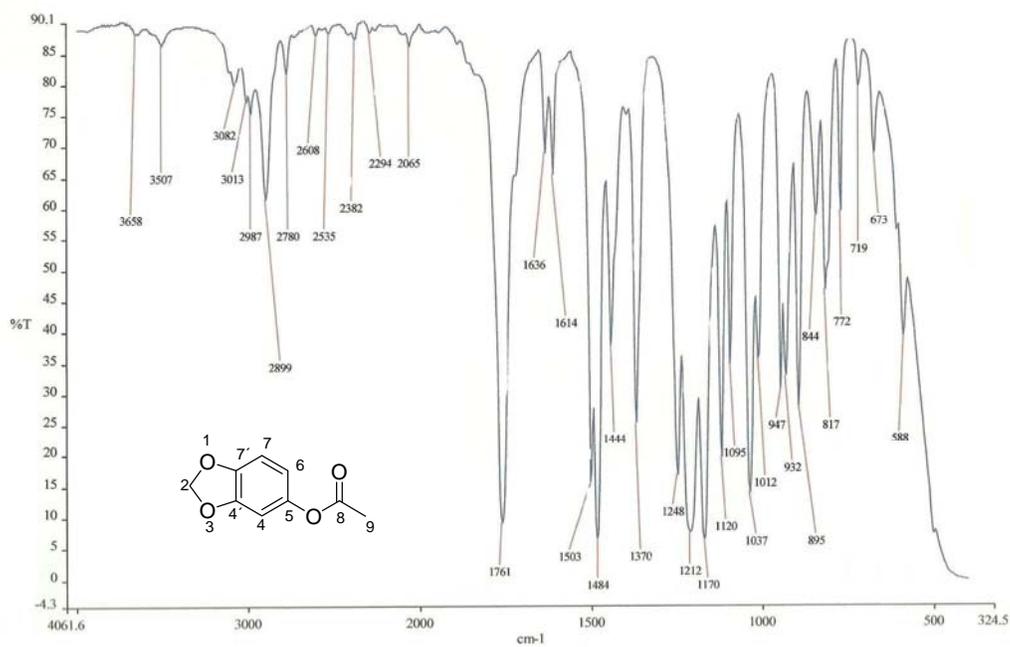
Espectro de EM de inserción indirecta de **5b** (70 eV).



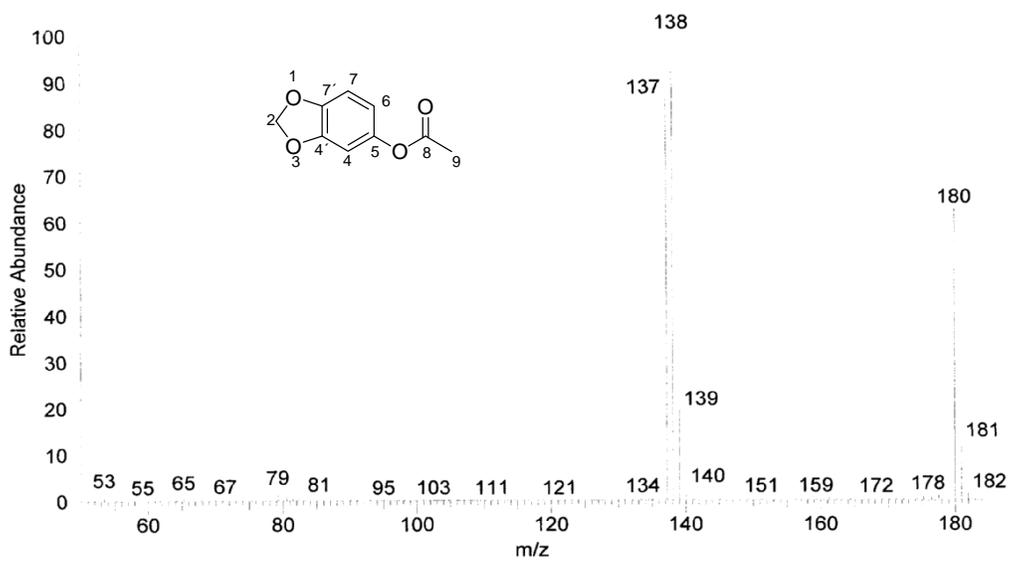
Espectro de RMN de ¹H de **6a** (300 MHz, CDCl₃).



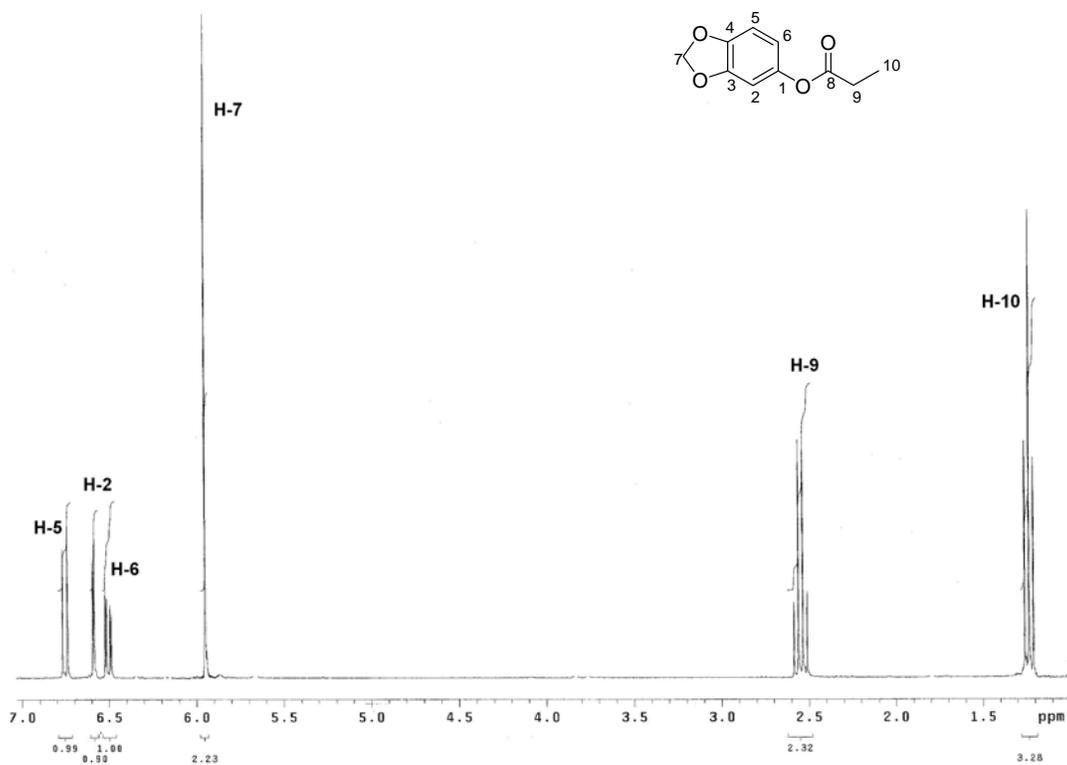
Espectro de RMN de ¹³C de **6a** (75.4 MHz, CDCl₃).



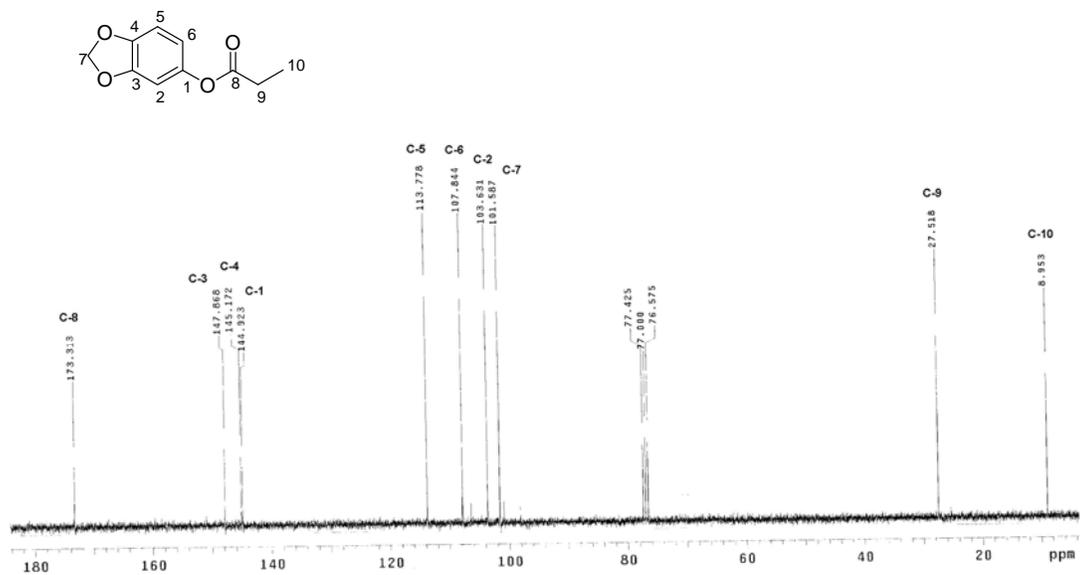
Espectro de IR de **6a** (CH₂Cl₂).



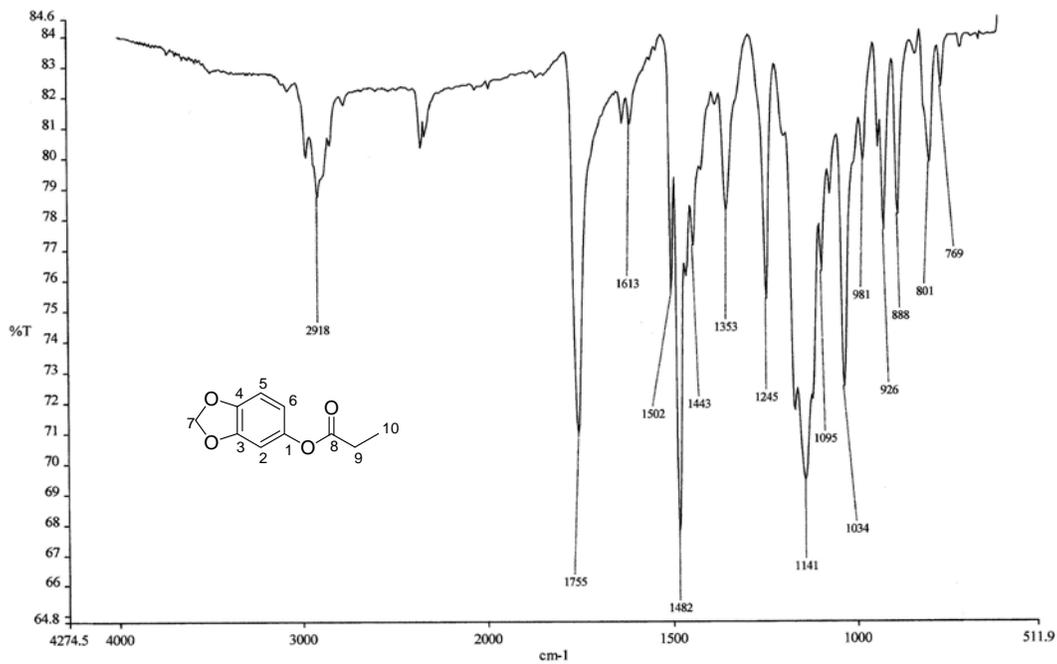
Espectro de EM de inserción indirecta de **6a** (70 eV).



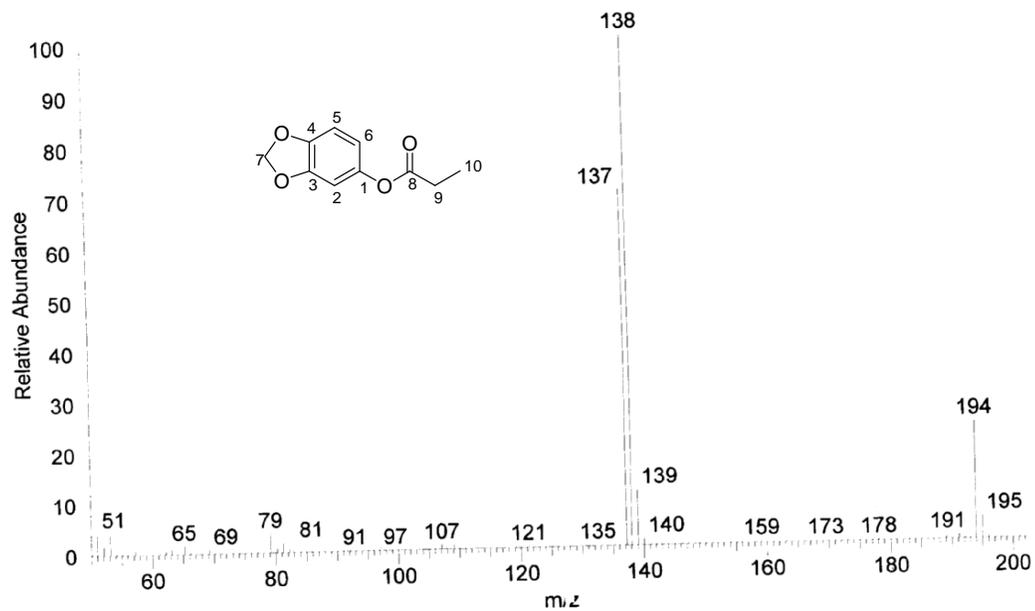
Espectro de RMN de ^1H de **6b** (300 MHz, CDCl_3).



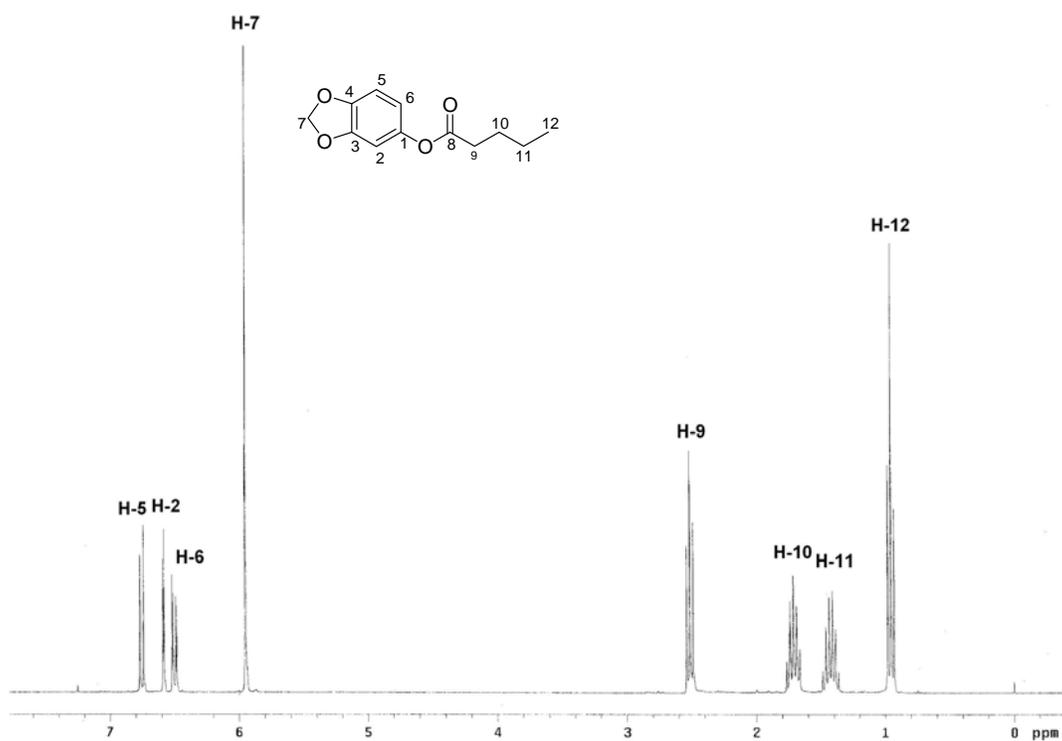
Espectro de RMN de ^{13}C de **6b** (75.4 MHz, CDCl_3).



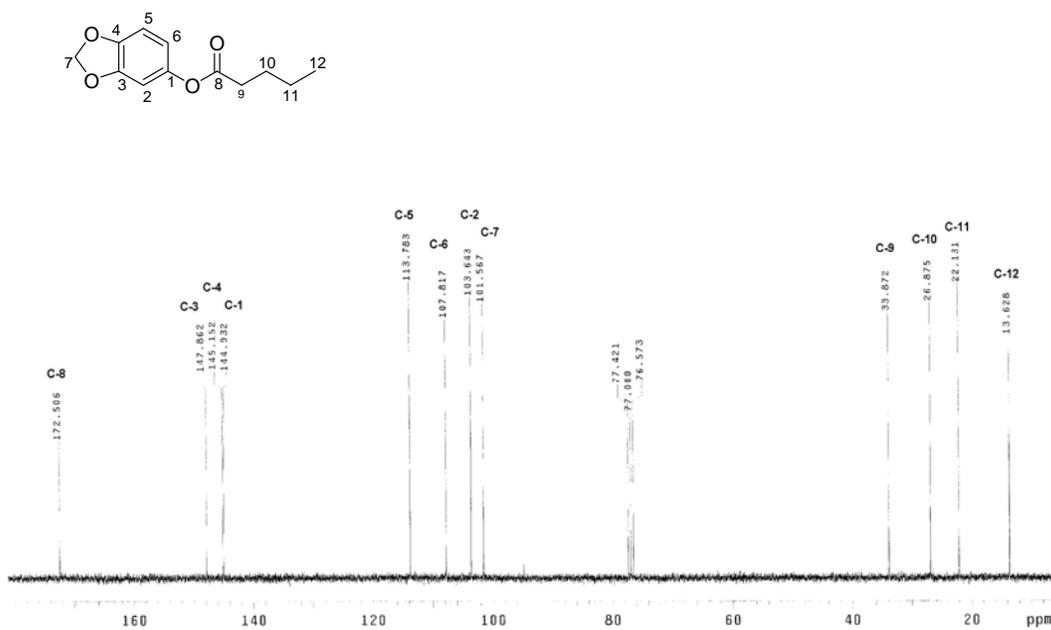
Espectro de IR de **6b** (CH_2Cl_2).



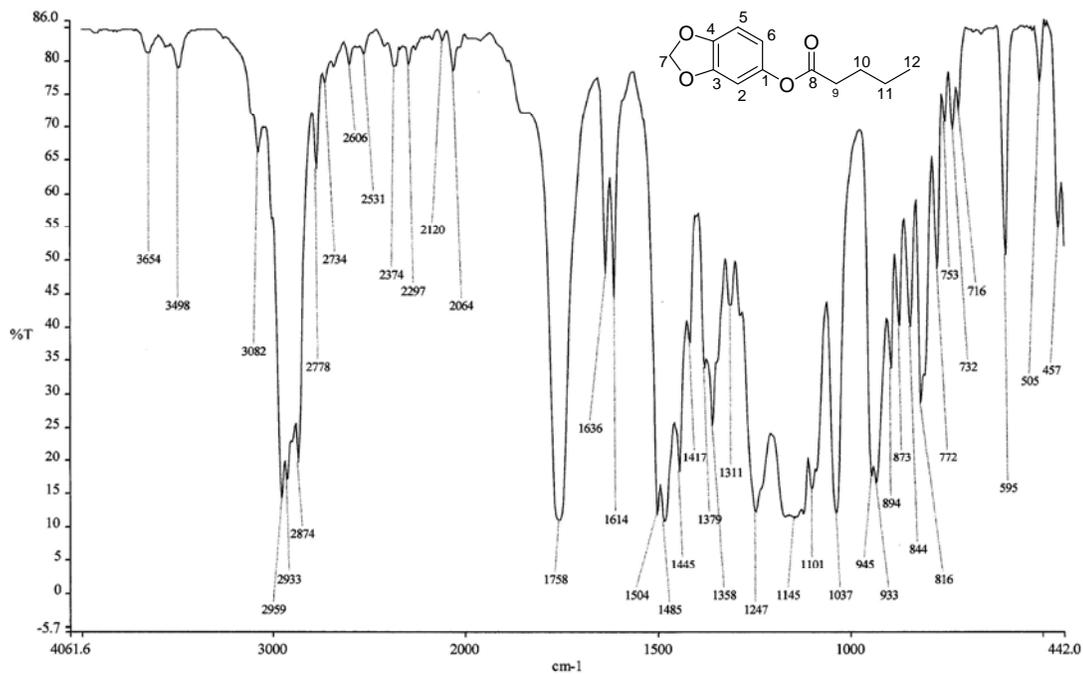
Espectro de EM de inserción indirecta de **6b** (70 eV) .



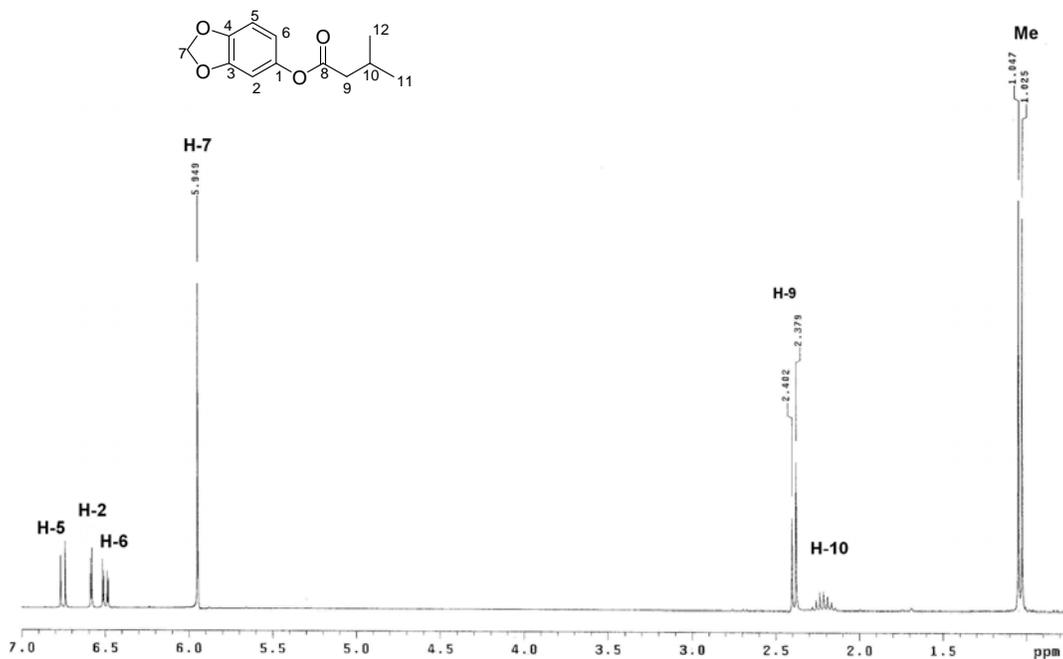
Espectro de RMN de ^1H de **6d** (300 MHz, CDCl_3).



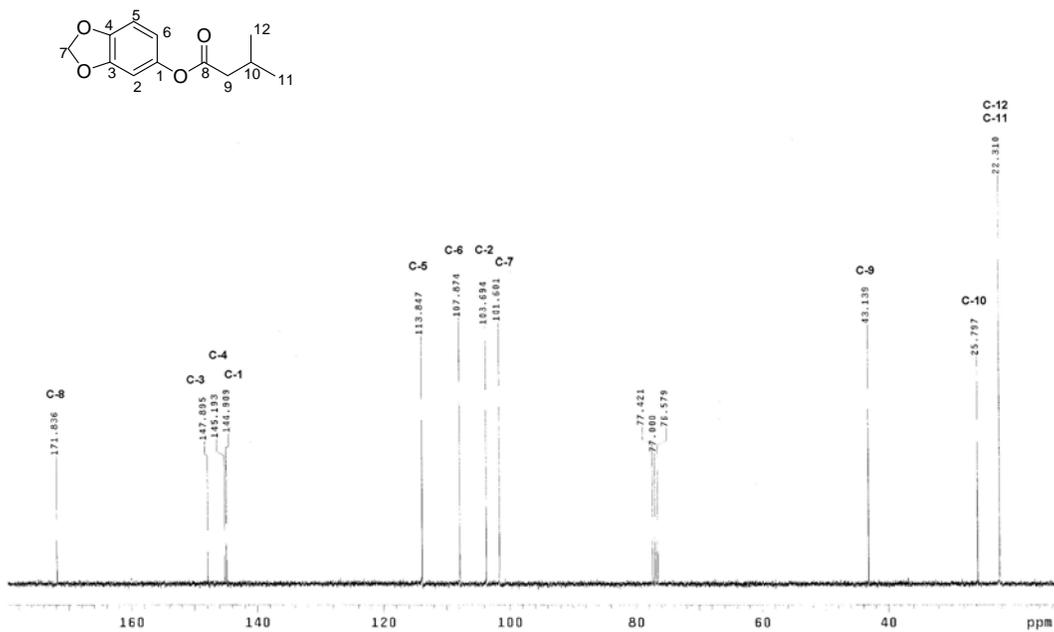
Espectro de RMN de ^{13}C de **6d** (75.4 MHz, CDCl_3).



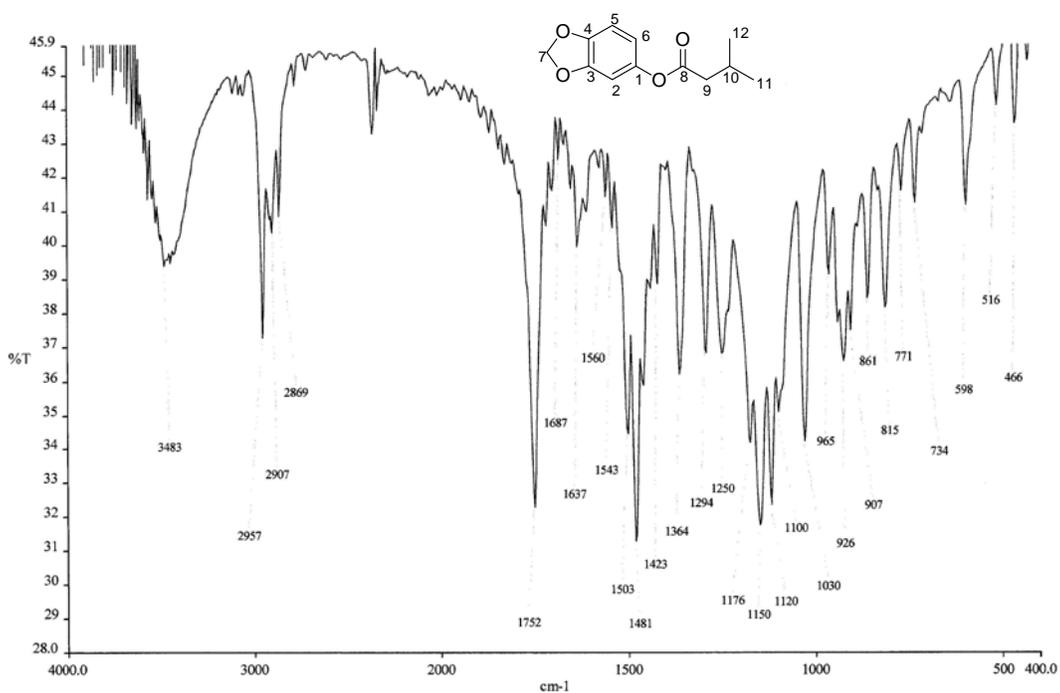
Espectro de IR de **6d** (CH_2Cl_2).



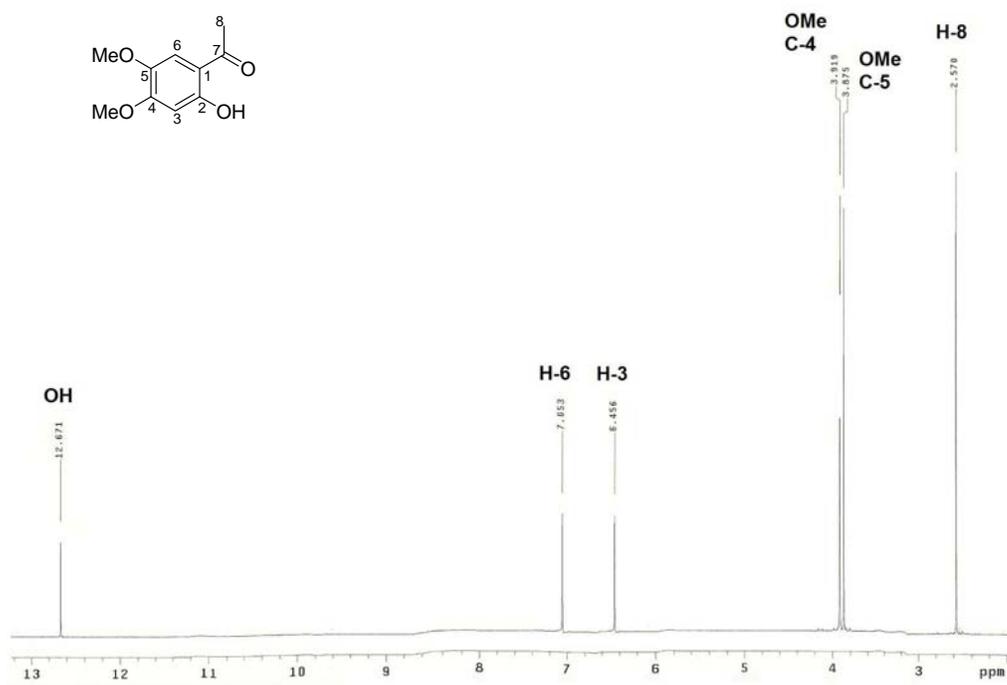
Espectro de RMN de ^1H de **6e** (300 MHz, CDCl_3).



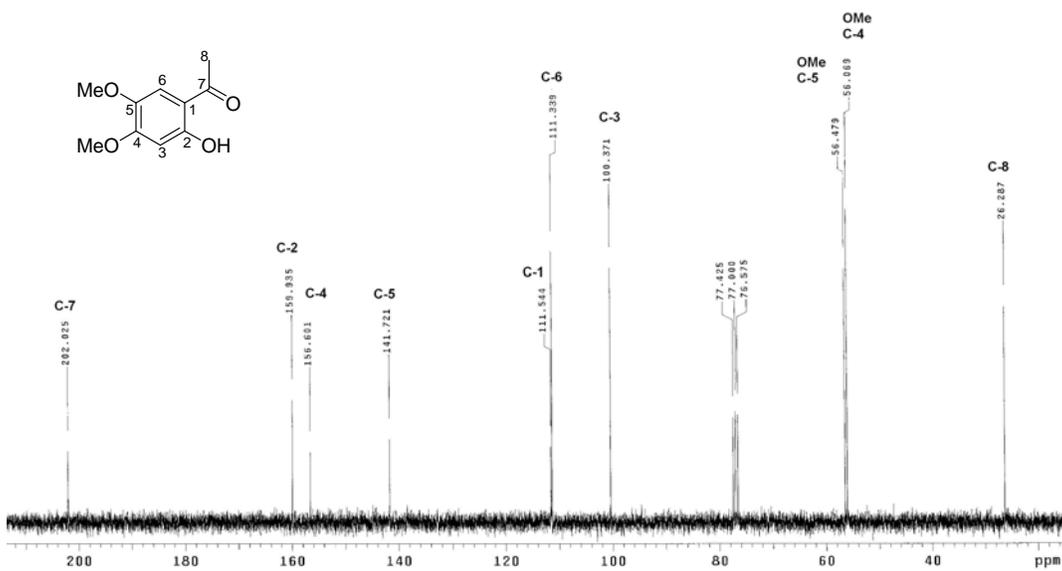
Espectro de RMN ¹³C de **6e** (75.4 MHz, CDCl₃).



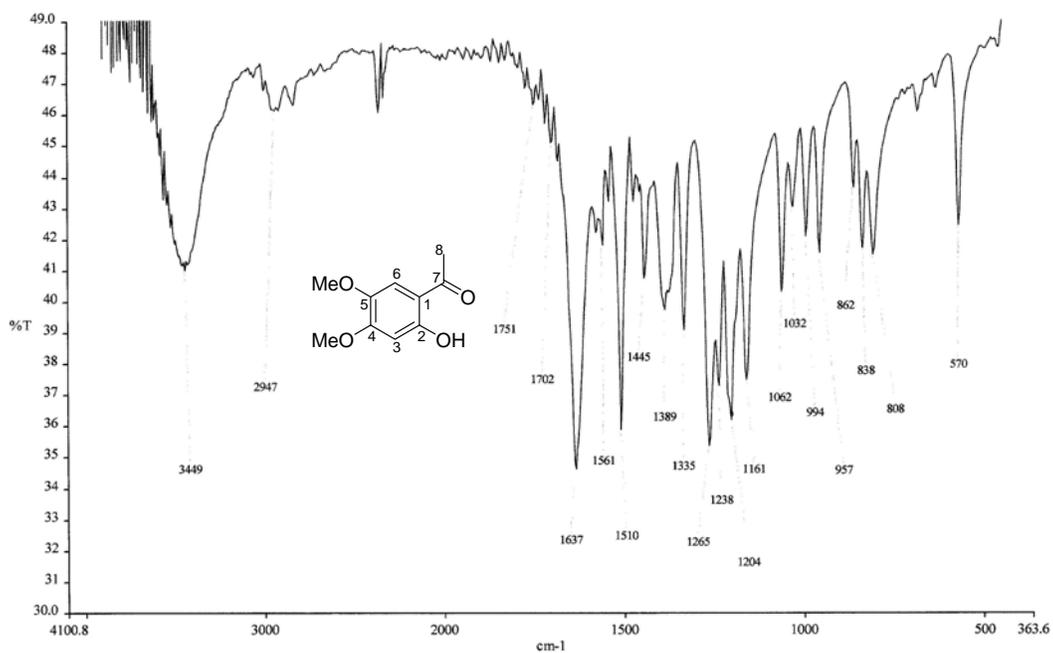
Espectro de IR de **6e** (KBr).



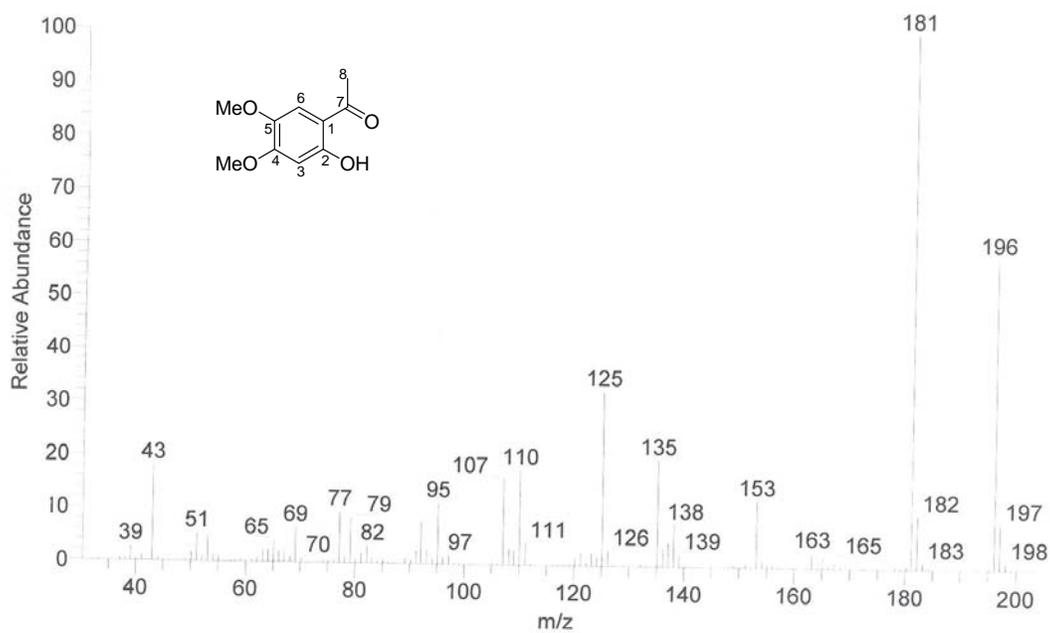
Espectro de RMN de ¹H de (300 MHz, CDCl₃).



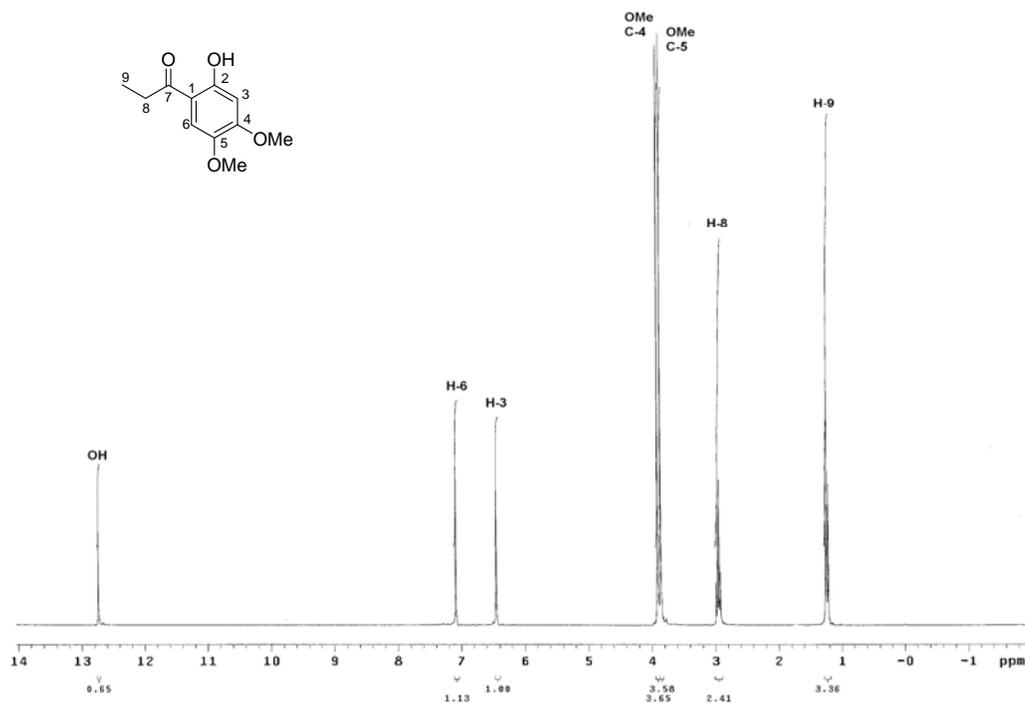
Espectro de RMN de ¹³C de **3a** (75.4 MHz, CDCl₃).



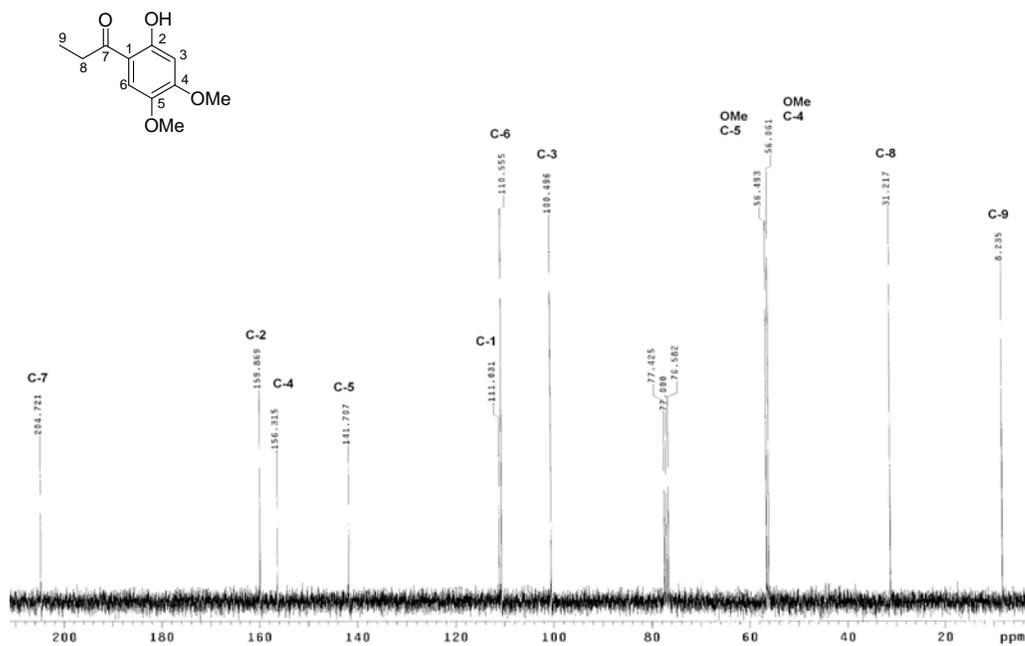
Espectro de IR de **3a** (KBr).



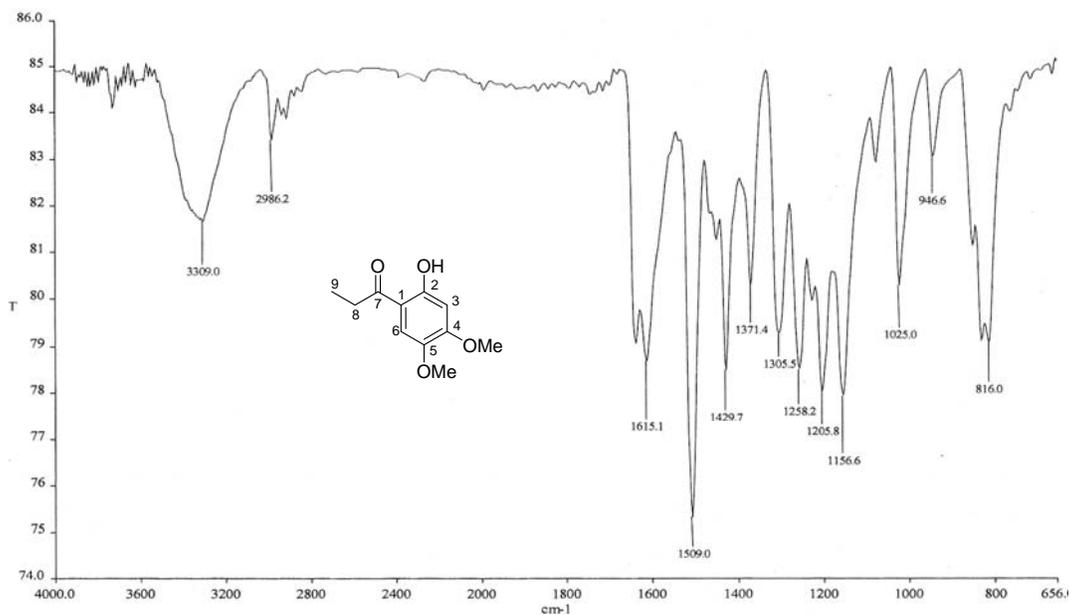
Espectro de EM por inserción indirecta de **3a** (70 eV).



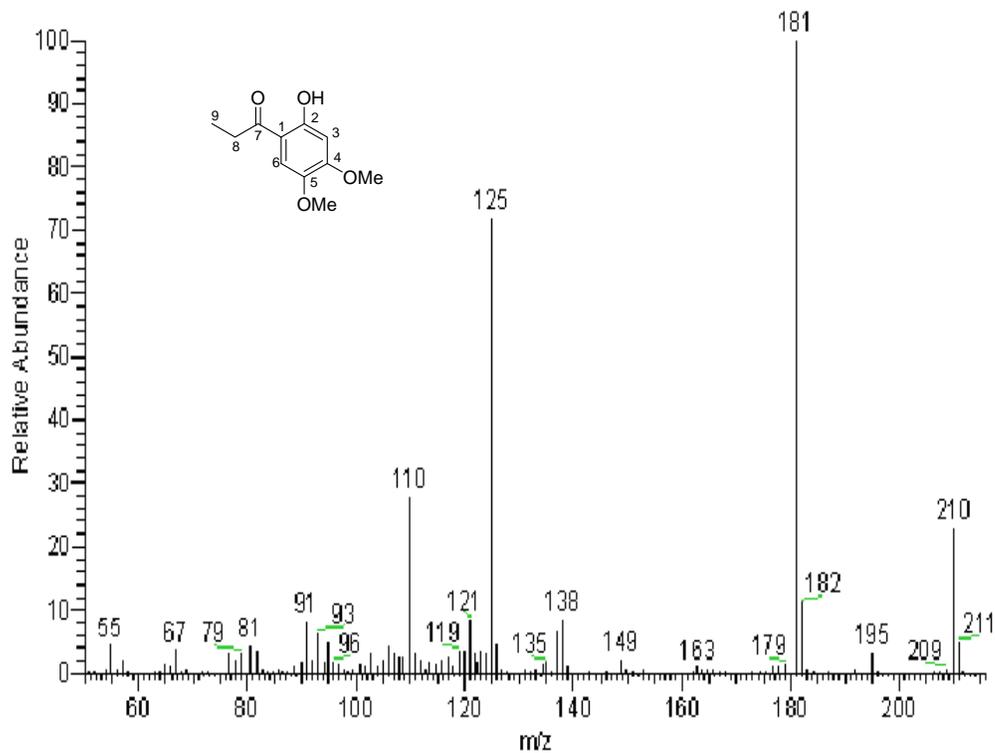
Espectro de RMN de ^1H de **3b** (300 MHz, CDCl_3).



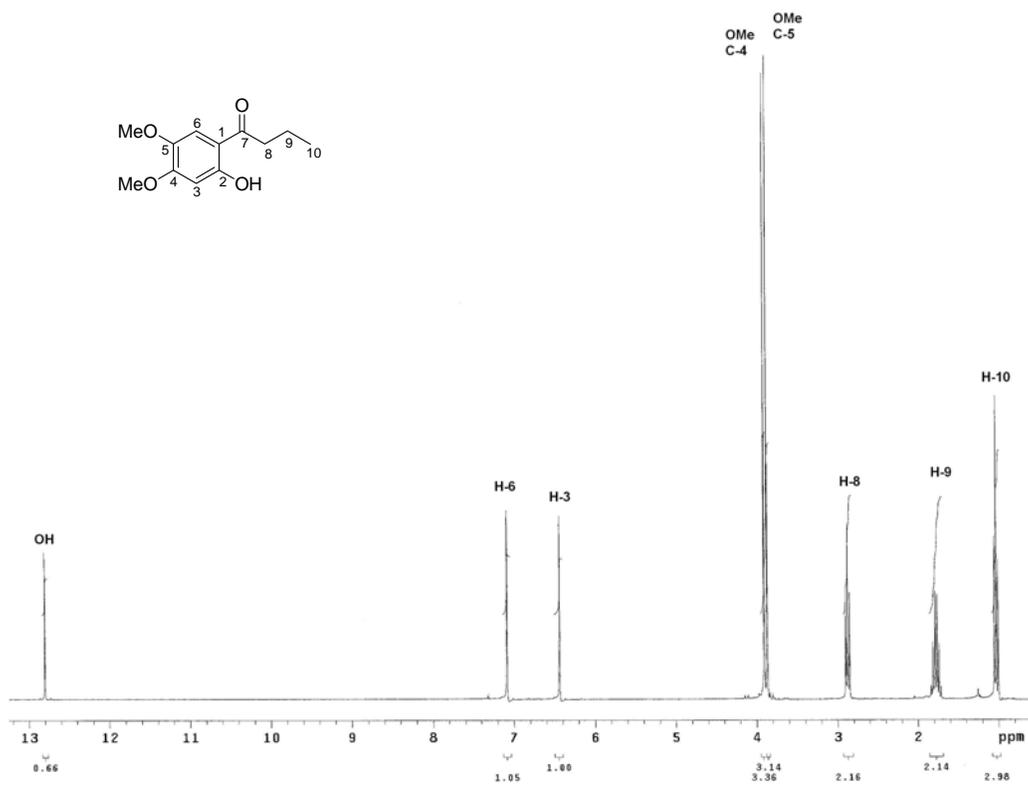
Espectro de RMN de ^{13}C de **3b** (75.4 MHz, CDCl_3).



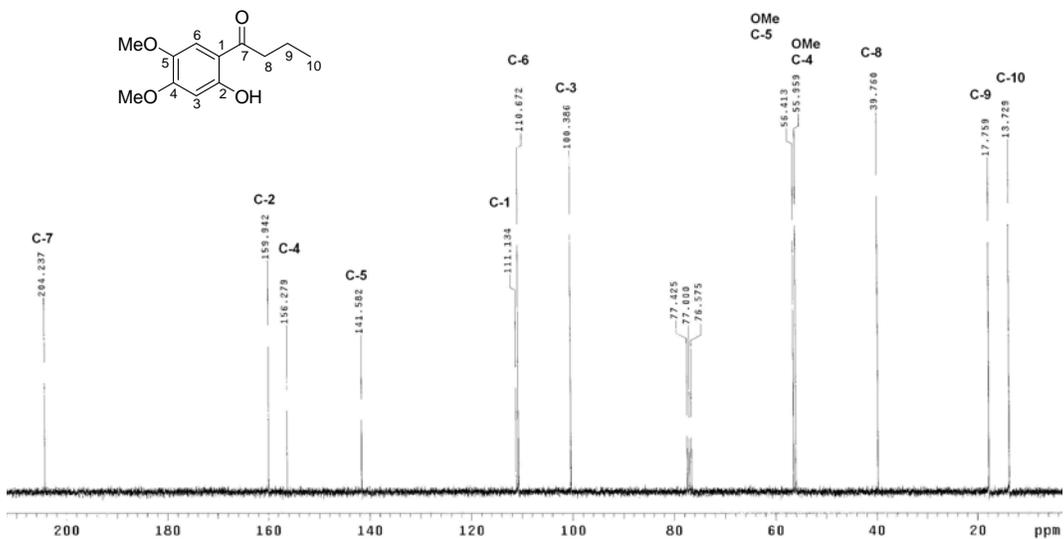
Espectro de IR de **3b** (KBr).



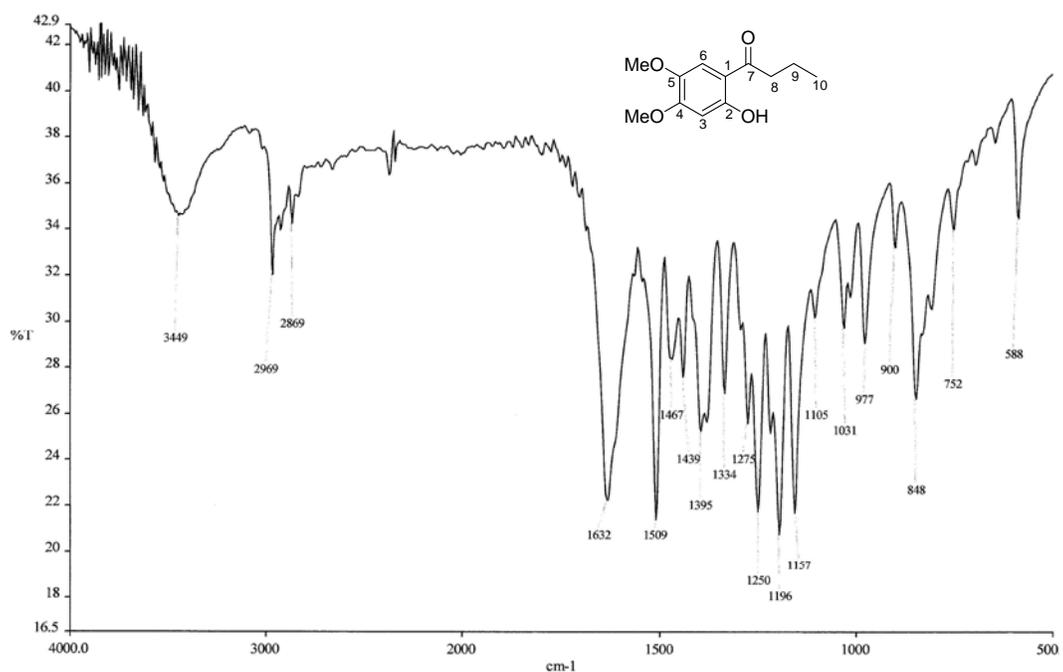
Espectro de EM de inserción indirecta de **3b** (70 eV).



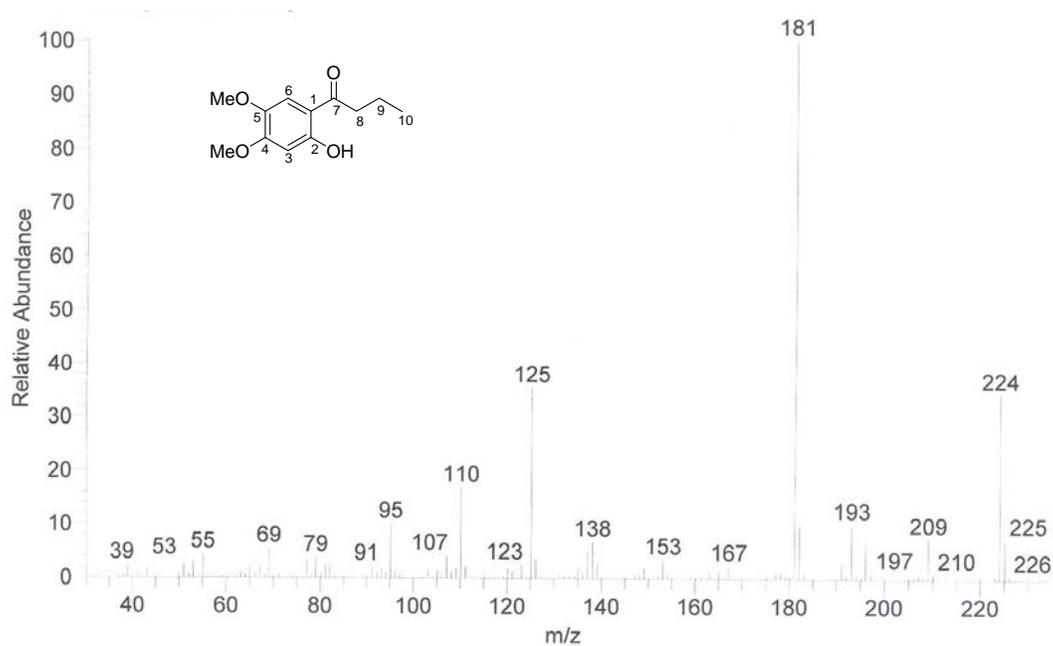
Espectro de RMN de ¹H de **3c** (300 MHz, CDCl₃).



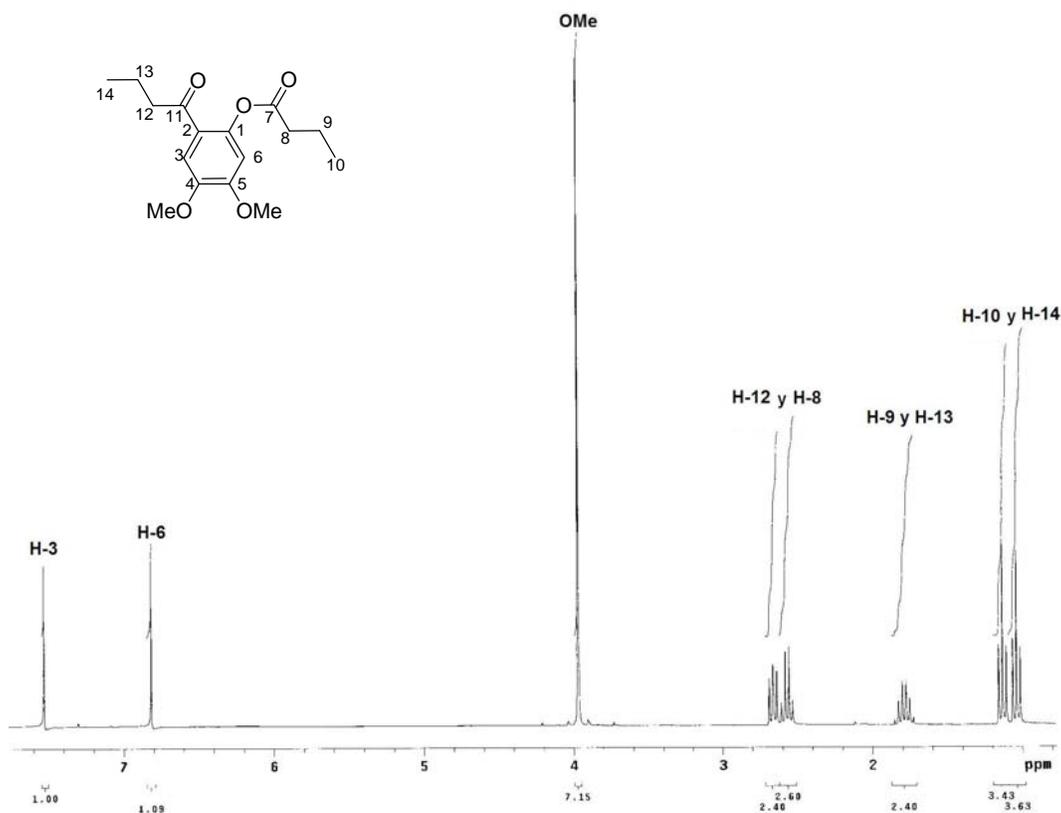
Espectro de RMN de ¹³C de **3d** (75.4 MHz, CDCl₃).



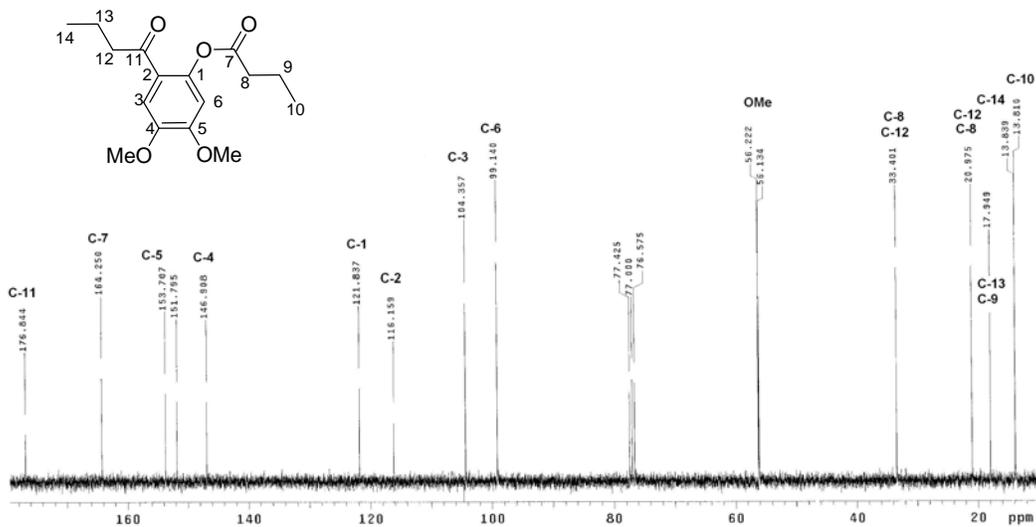
Espectro de IR de **3d** (KBr).



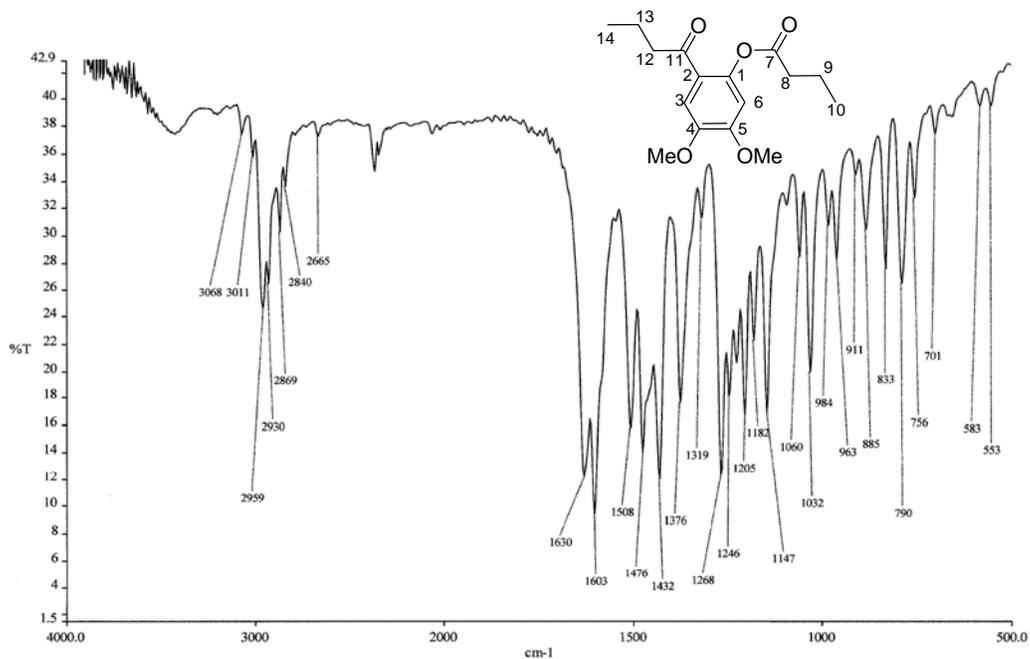
Espectro de EM por inserción indirecta de **3d** (70 eV).



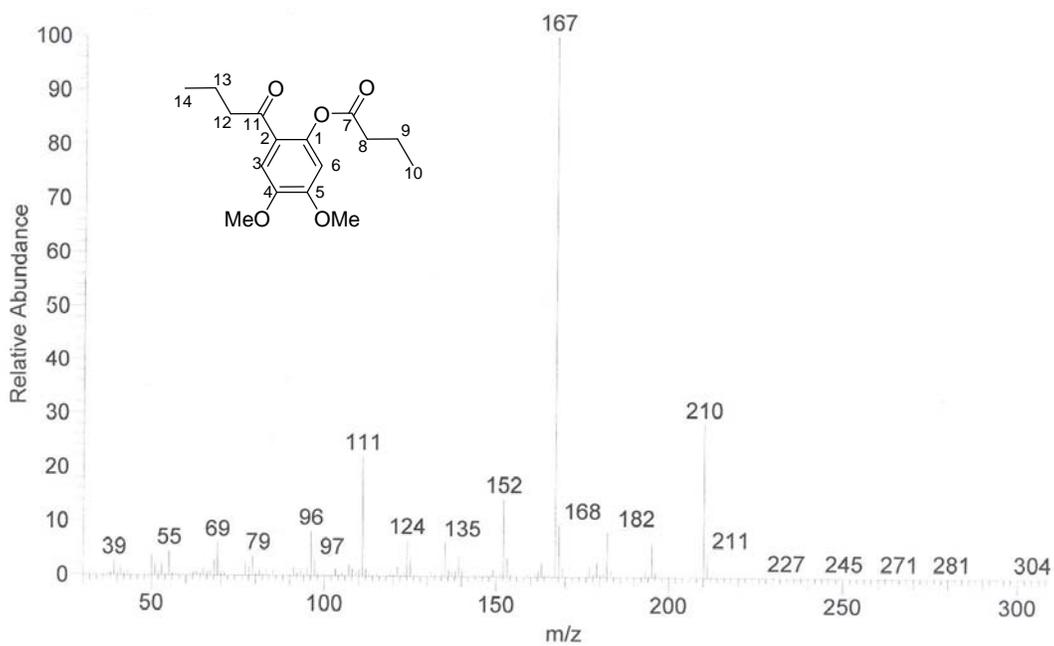
Espectro de RMN de ^1H de **49a** (300 MHz, CDCl_3).



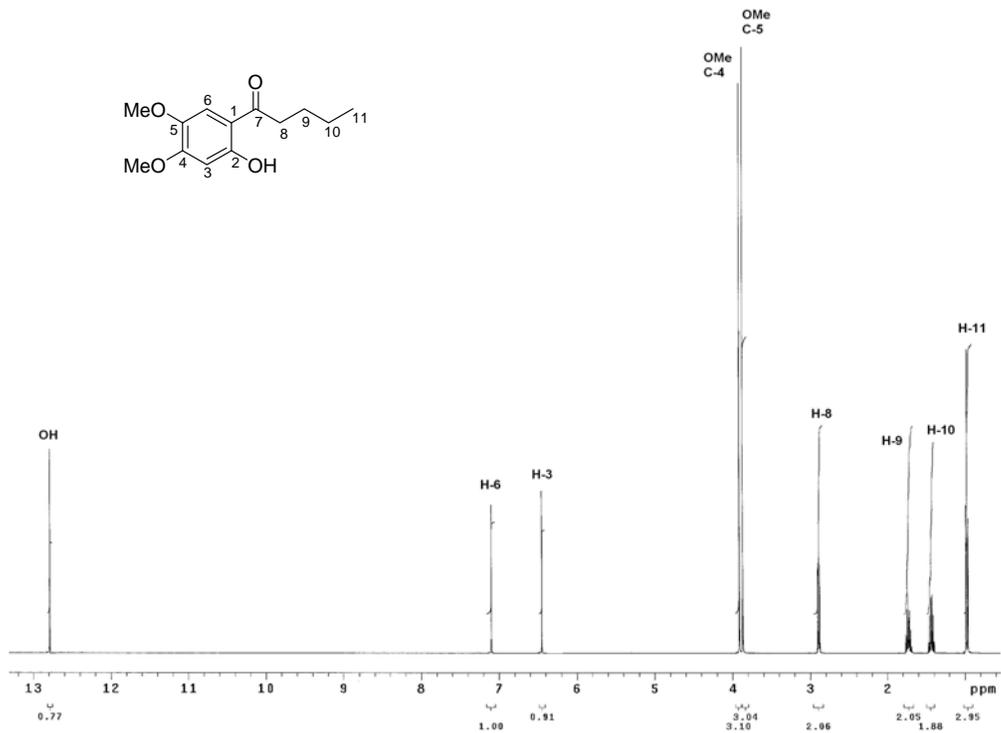
Espectro de RMN de ^{13}C de **49a** (75.4 MHz, CDCl_3).



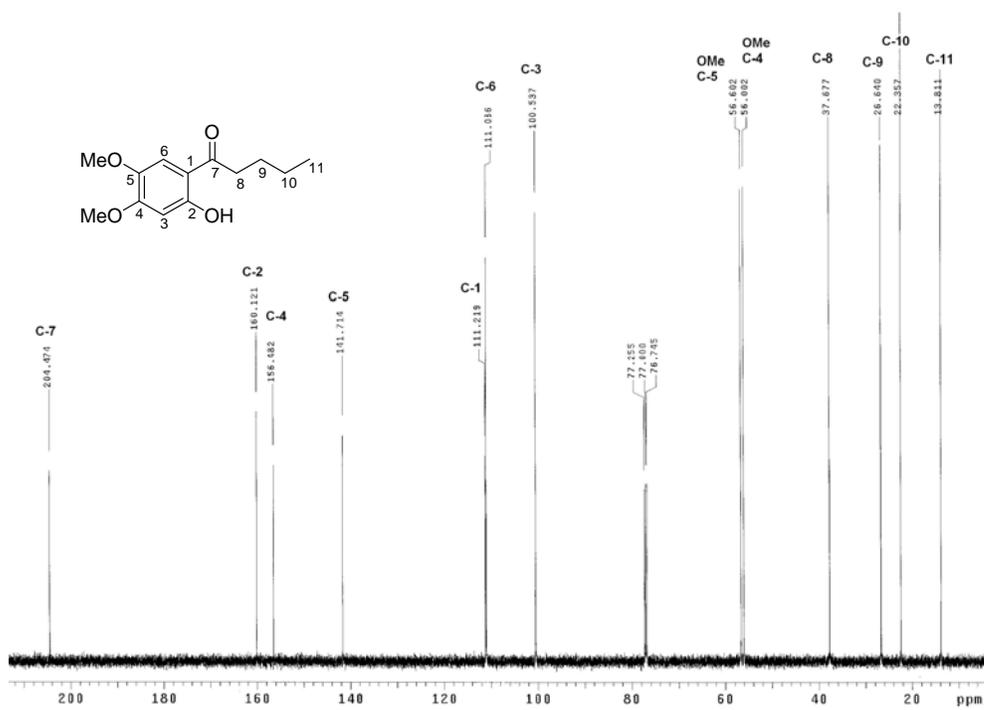
Espectro de IR de **49a** (KBr).



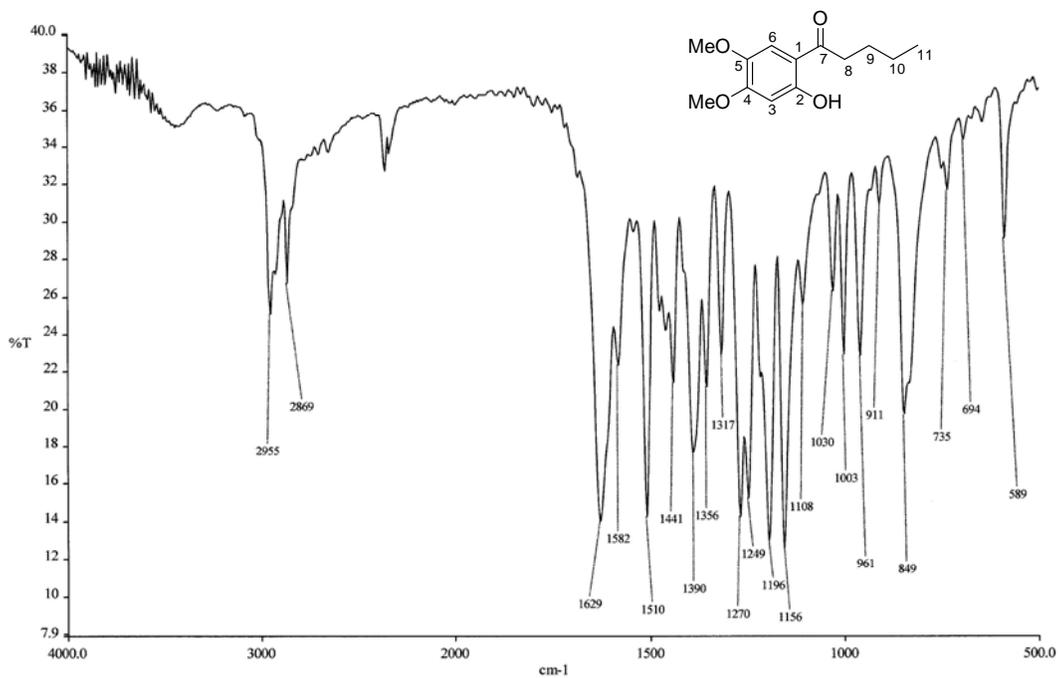
Espectro de EM por inserción indirecta de **49a** (70 eV).



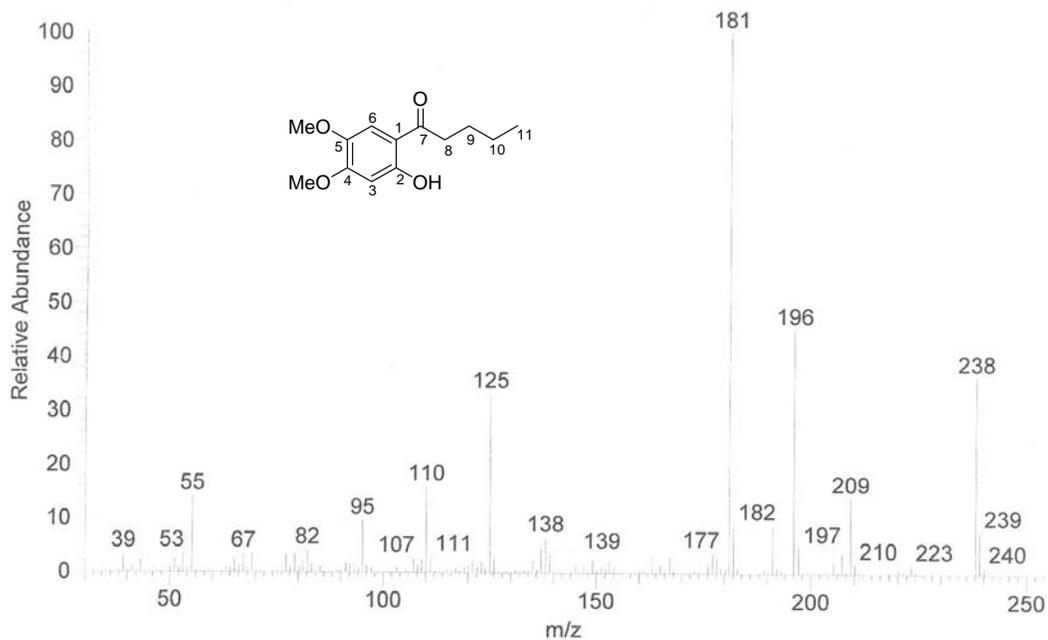
Espectro de RMN de ^1H de **6d** (500 MHz, CDCl_3).



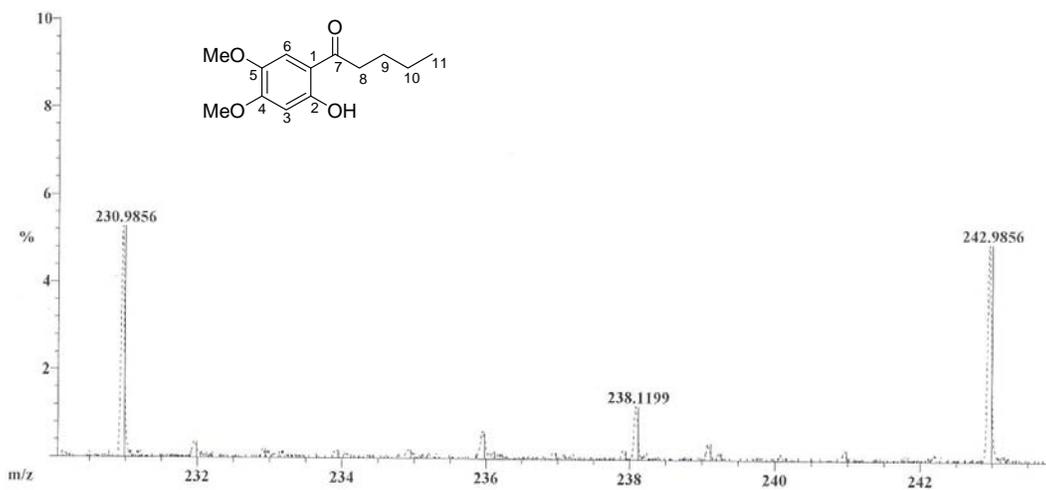
Espectro de RMN de ^{13}C de **3d** (126 MHz, CDCl_3).



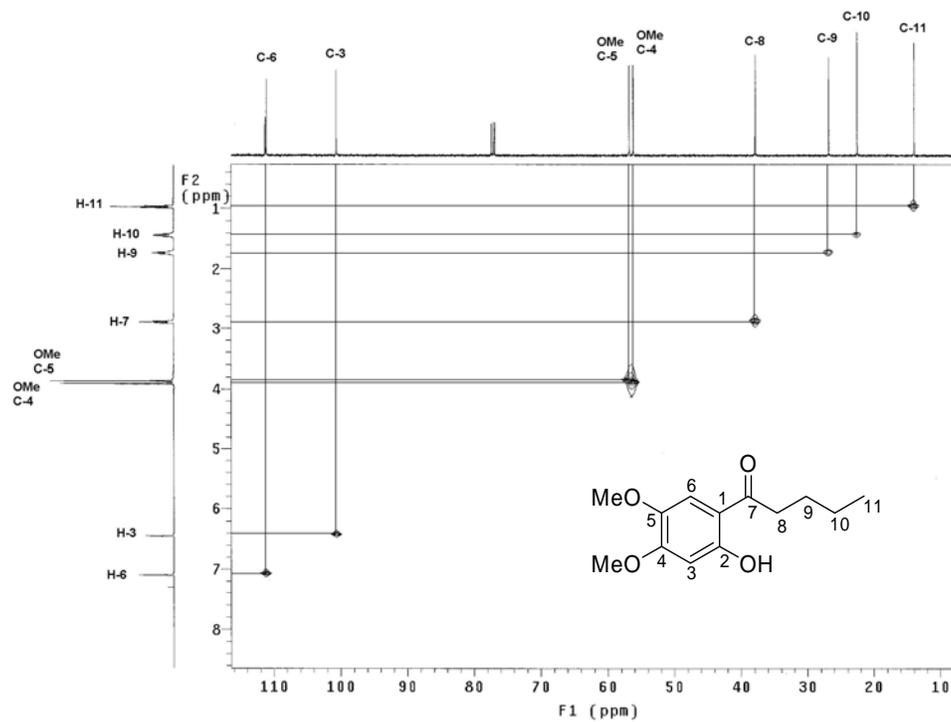
Espectro de IR de **3d** (KBr).



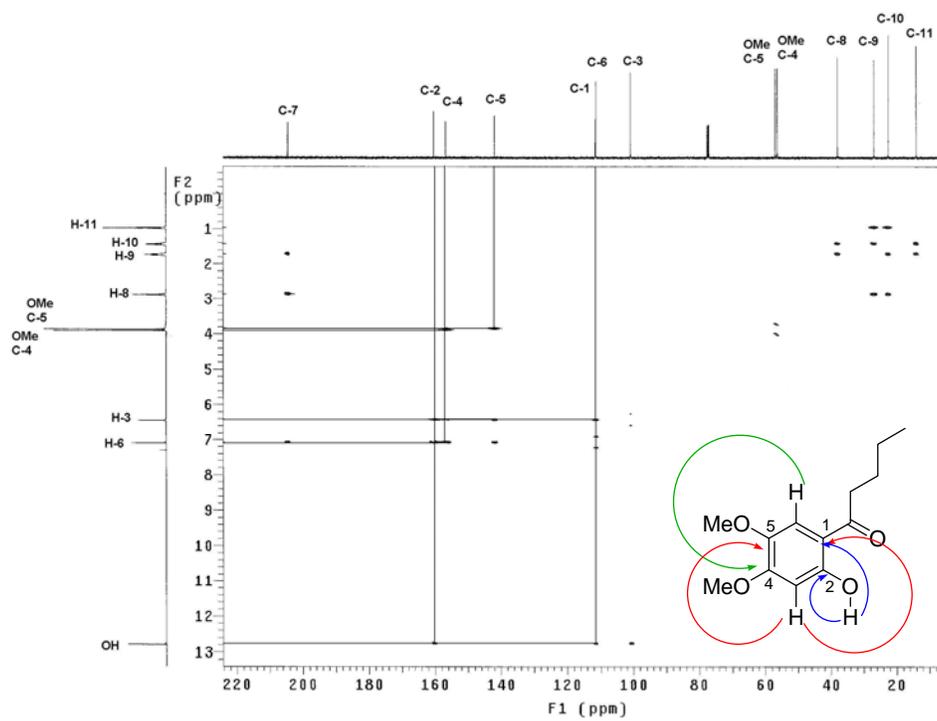
Espectro de EM por inserción indirecta de **3d** (70 eV).



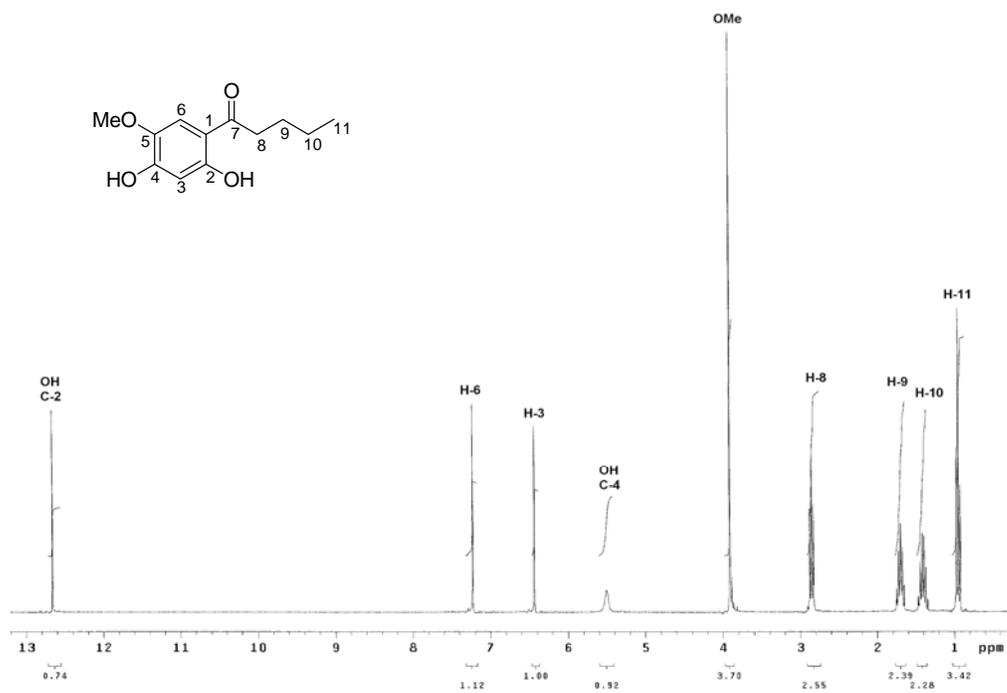
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **3d** (eV).



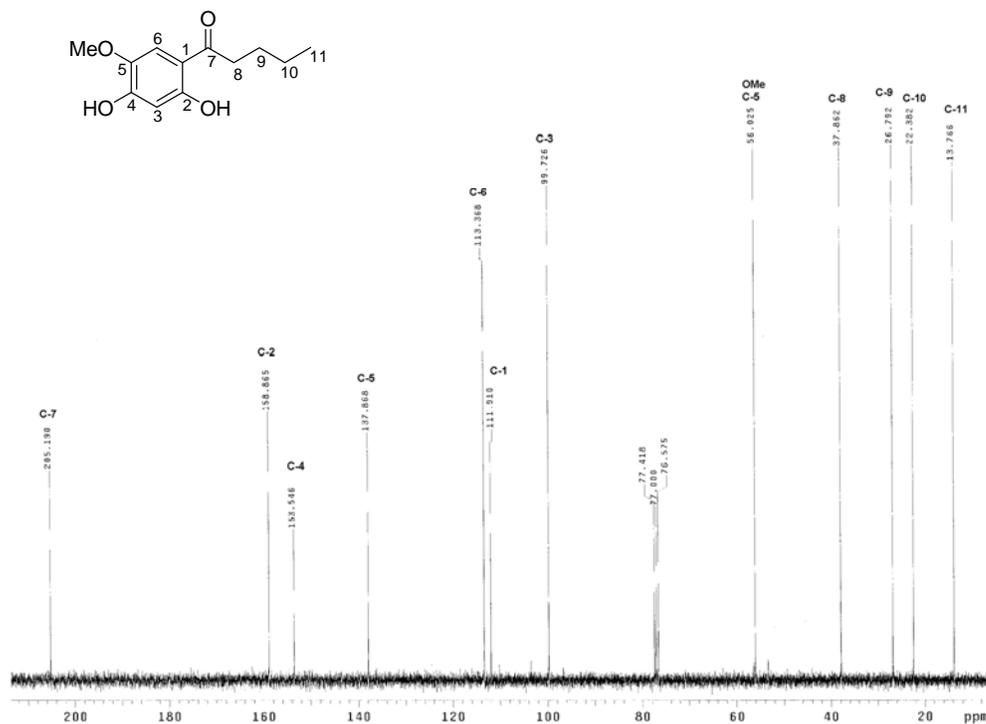
Espectro de HMQC de **3d**.



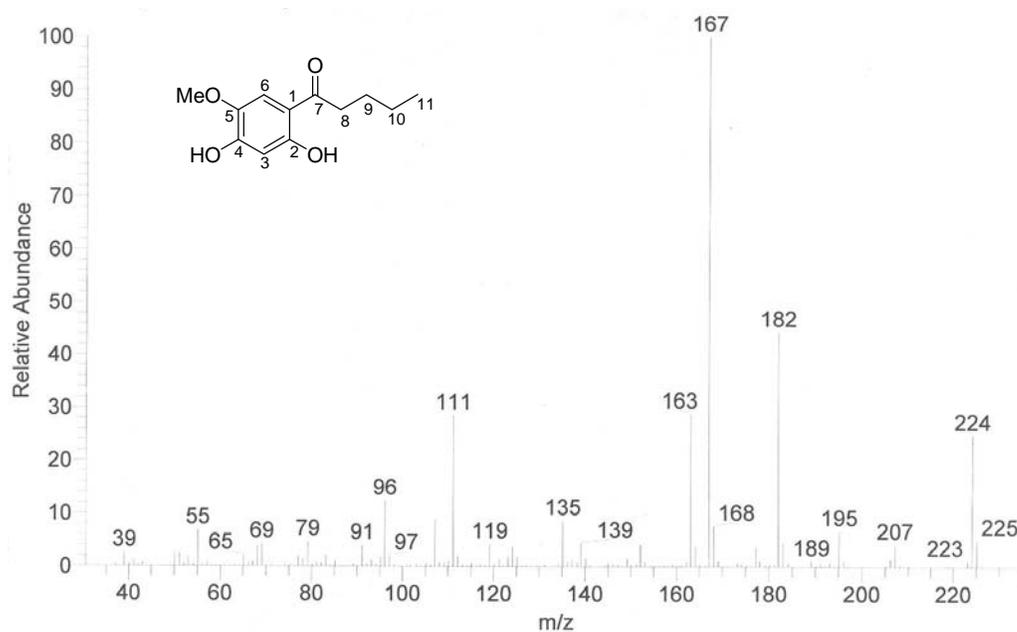
Espectro de HMBC de **3d**.



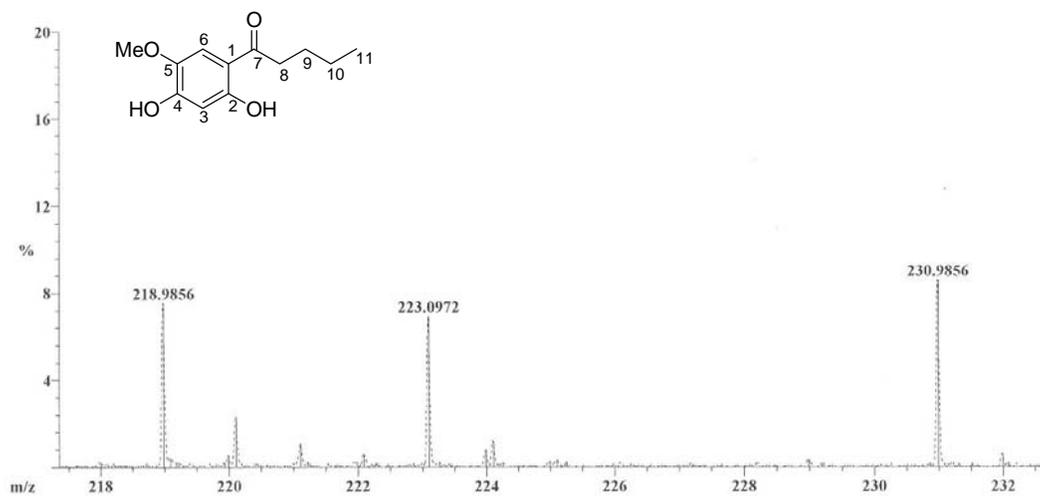
Espectro de RMN de ^1H de **51a** (500 MHz, CDCl_3).



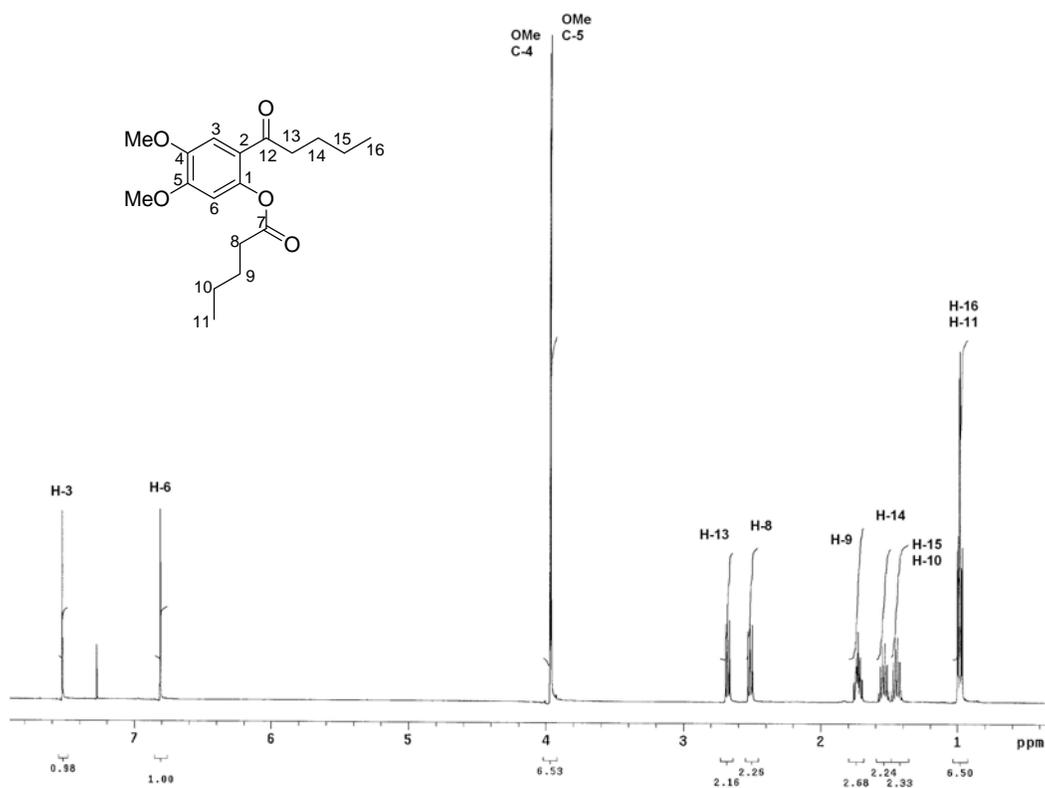
Espectro de RMN de ^{13}C de **51a** (126 MHz, CDCl_3).



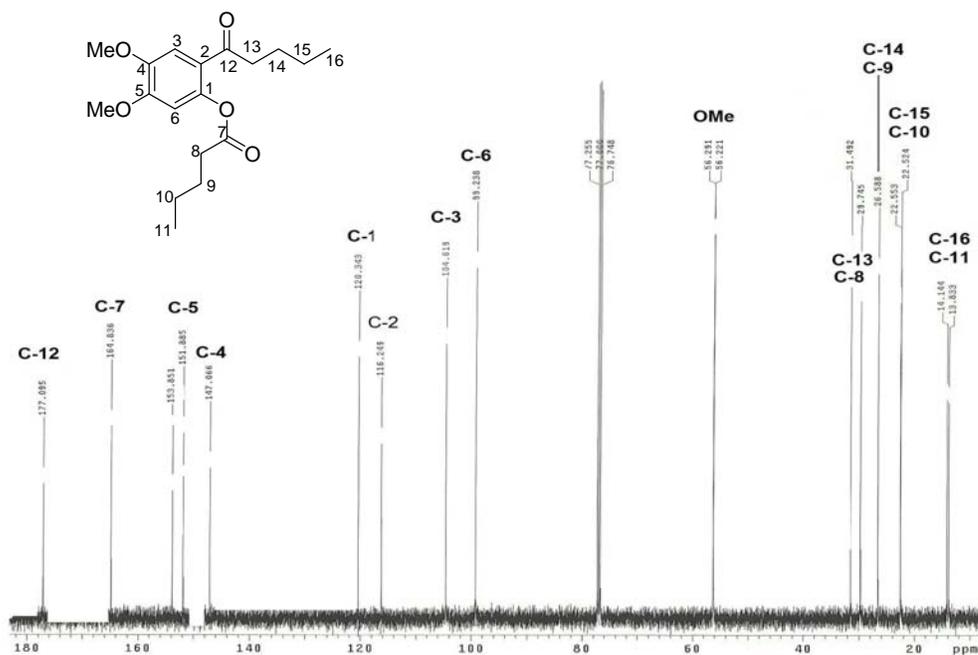
Espectro de EM por inserción indirecta de **51a** (70 eV).



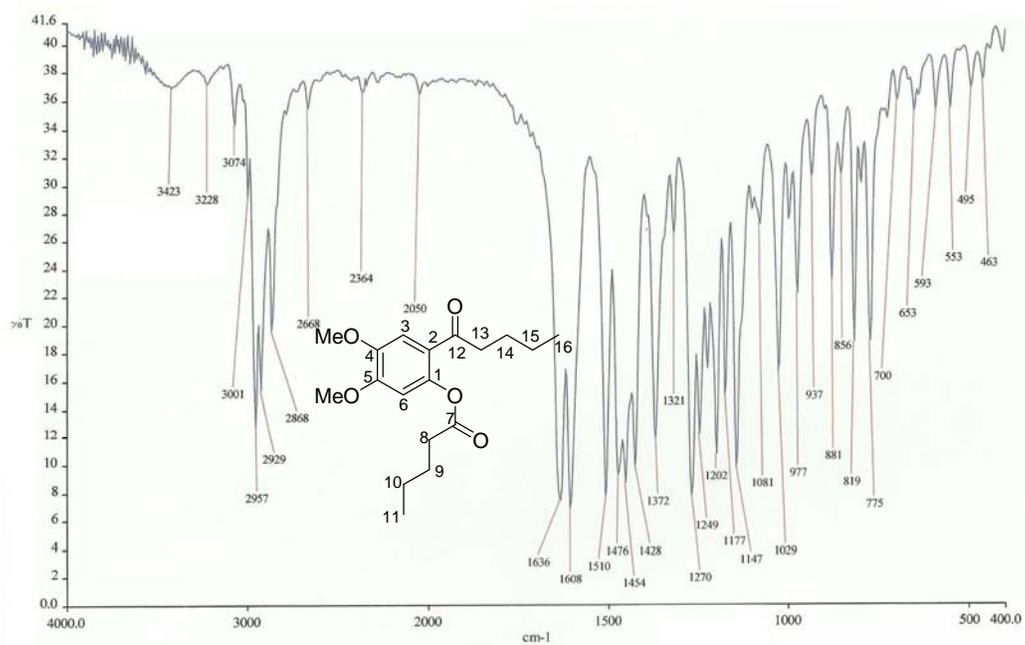
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **51a** (eV).



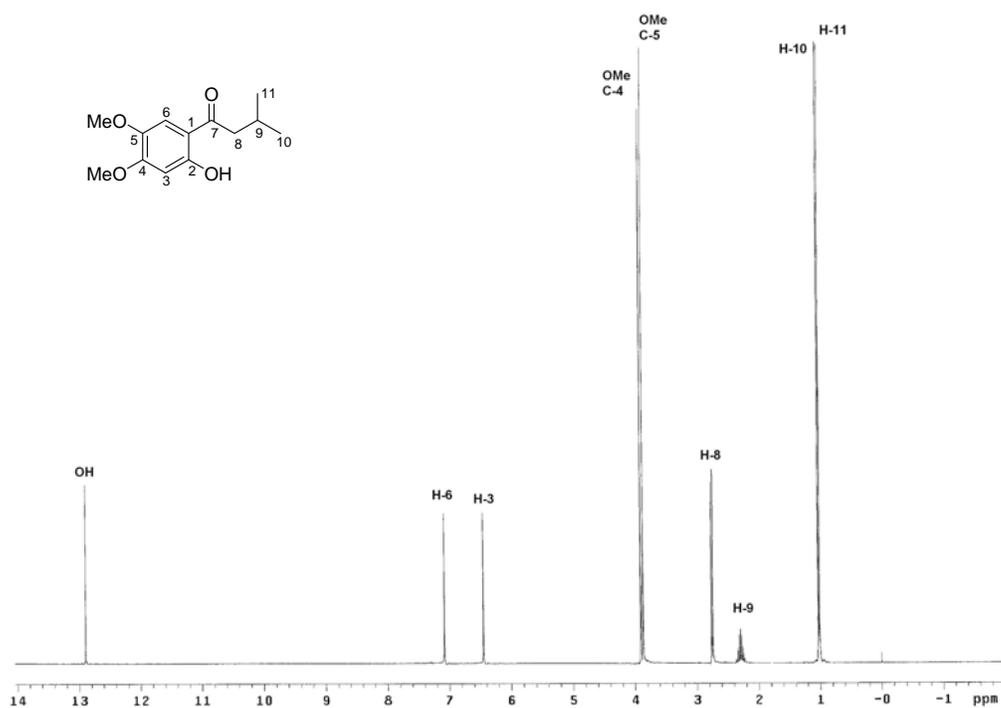
Espectro de RMN de ¹H de **49b** (300 MHz, CDCl₃).



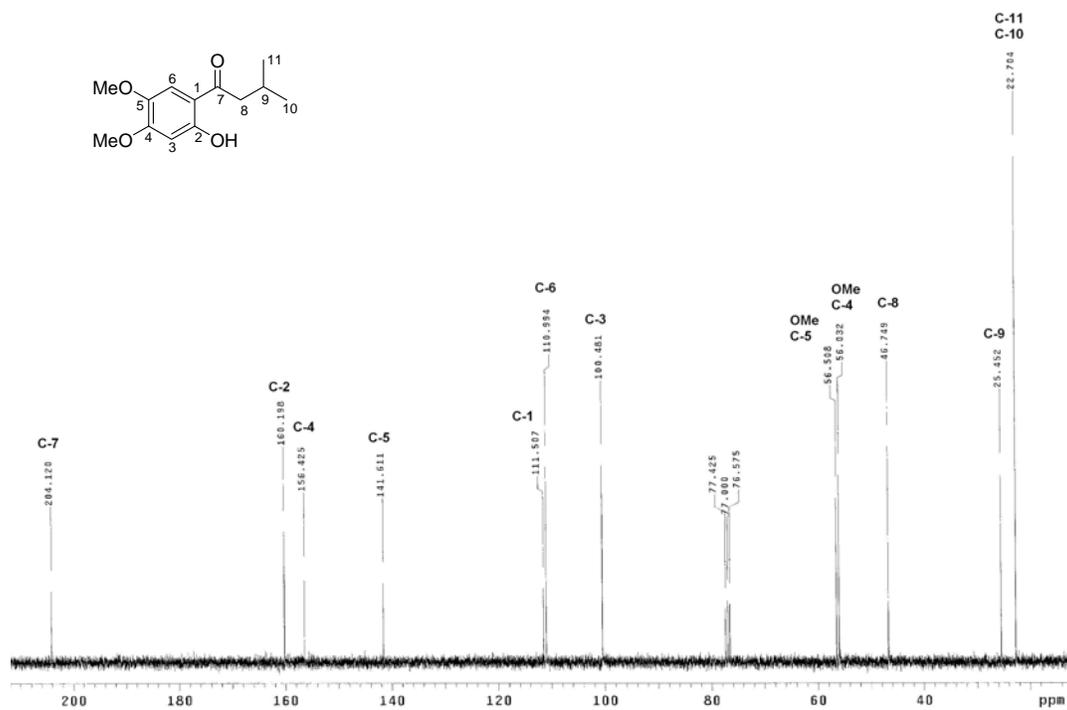
Espectro de RMN de ^{13}C de **49b** (75.4 MHz, CDCl_3).



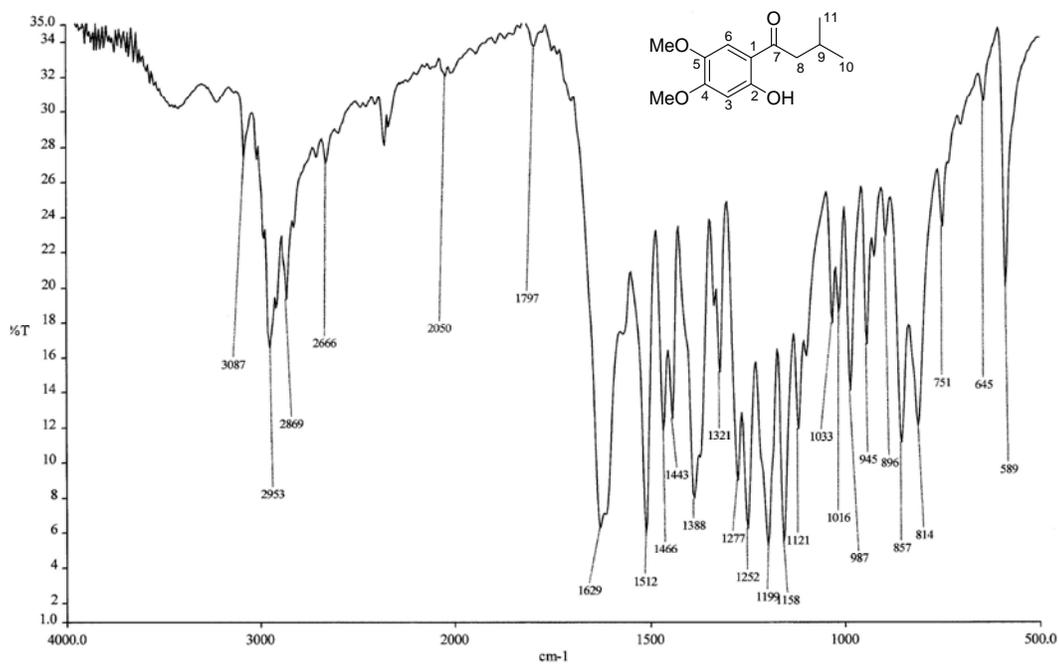
Espectro de IR de **49b** (KBr).



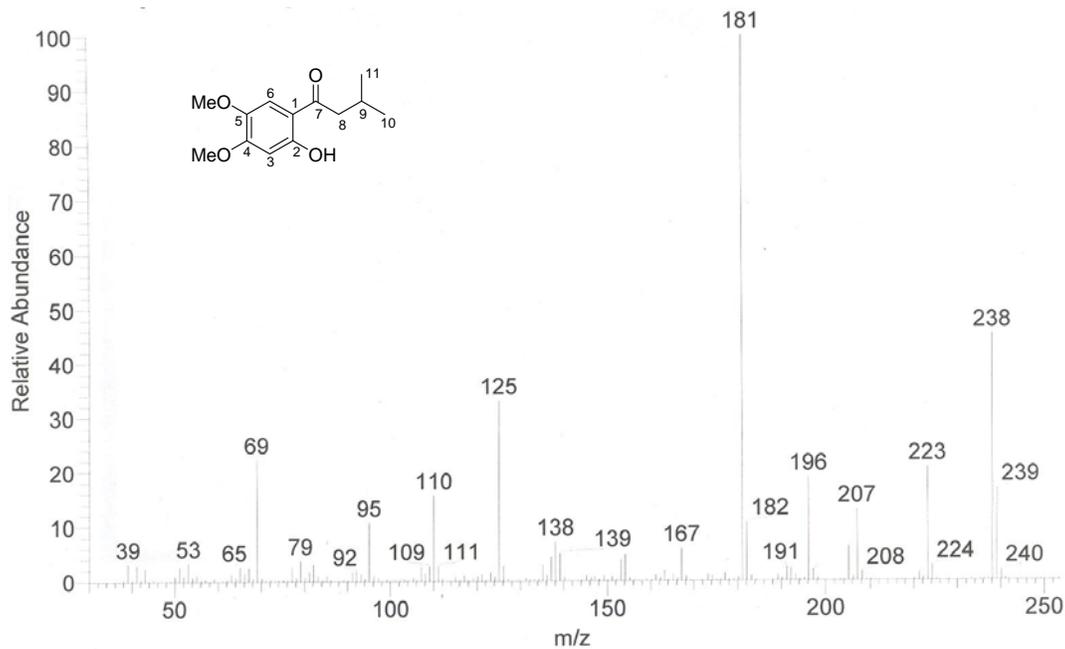
Espectro RMN de ^1H de **3e** (500 MHz, CDCl_3).



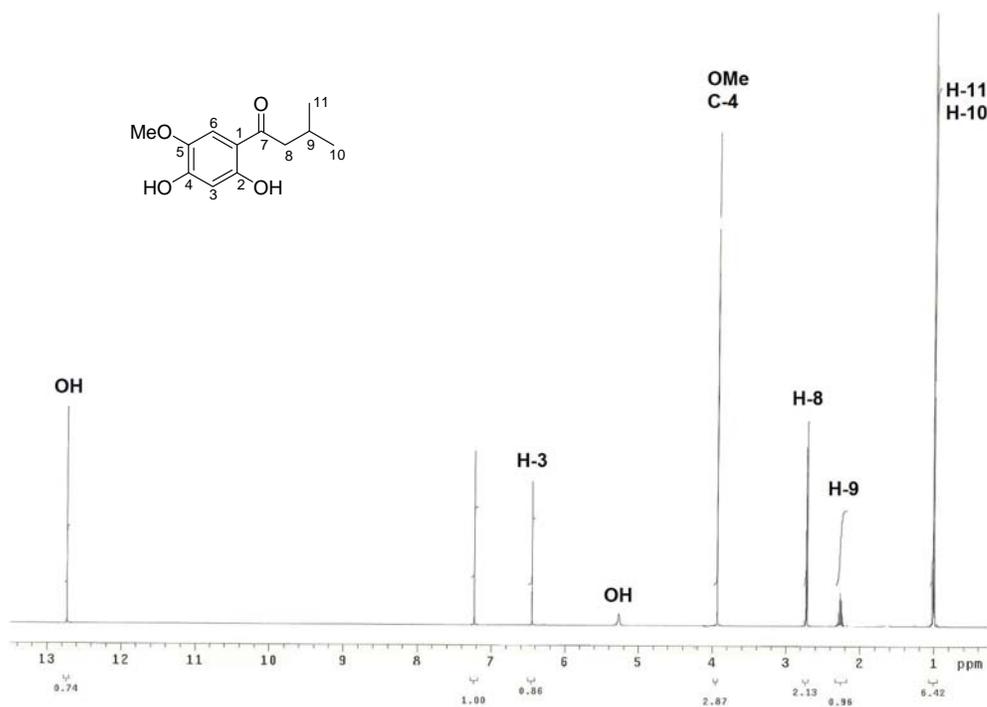
Espectro de RMN de ^{13}C de **3e** (126 MHz, CDCl_3).



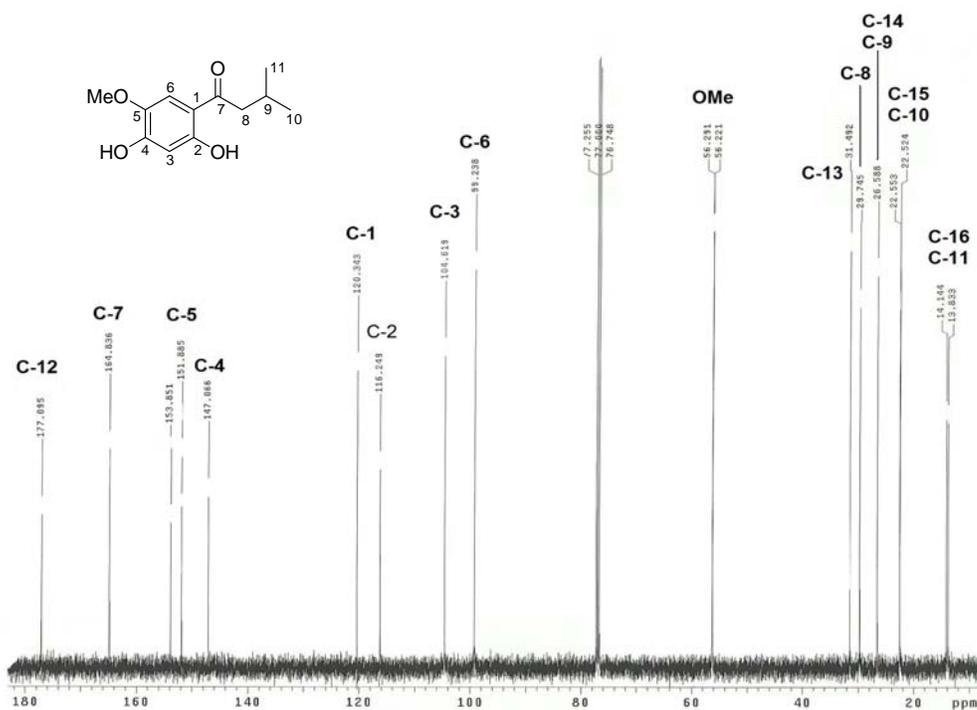
Espectro de IR de **3e** (KBr).



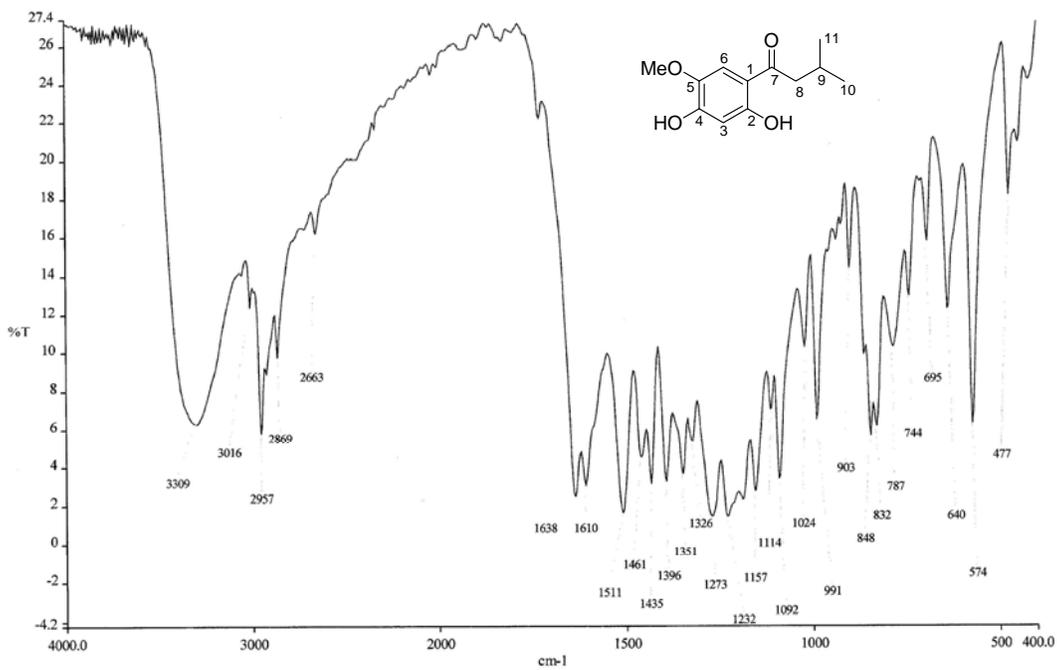
Espectro de EM por inserción indirecta de **3e** (70 eV).



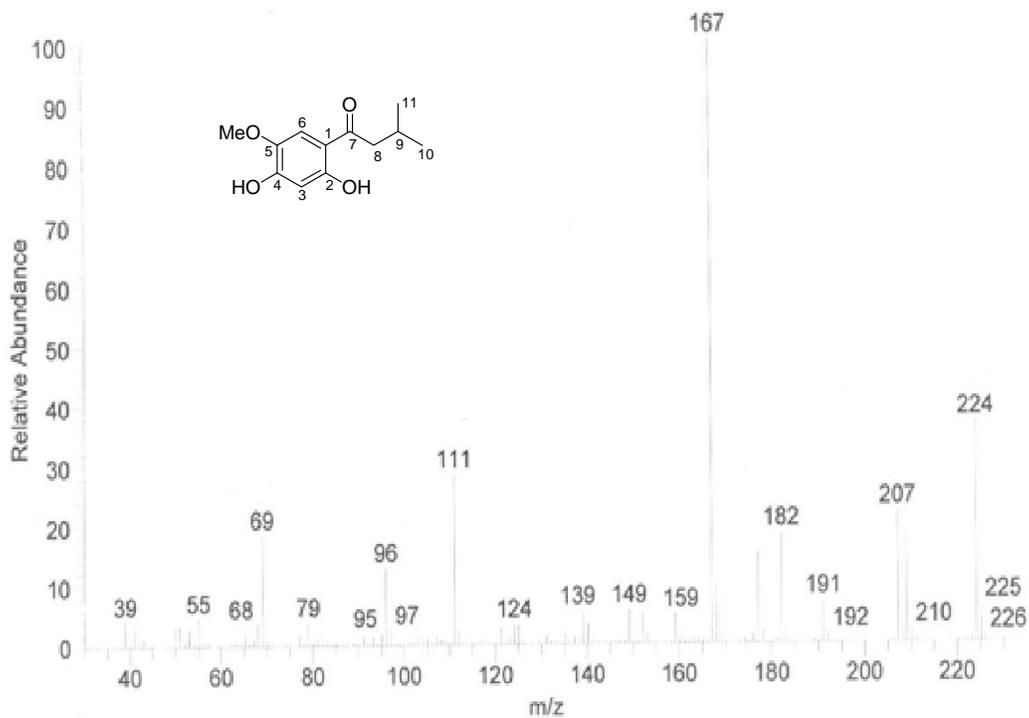
Espectro de RMN de ^1H de **50b** (CDCl_3).



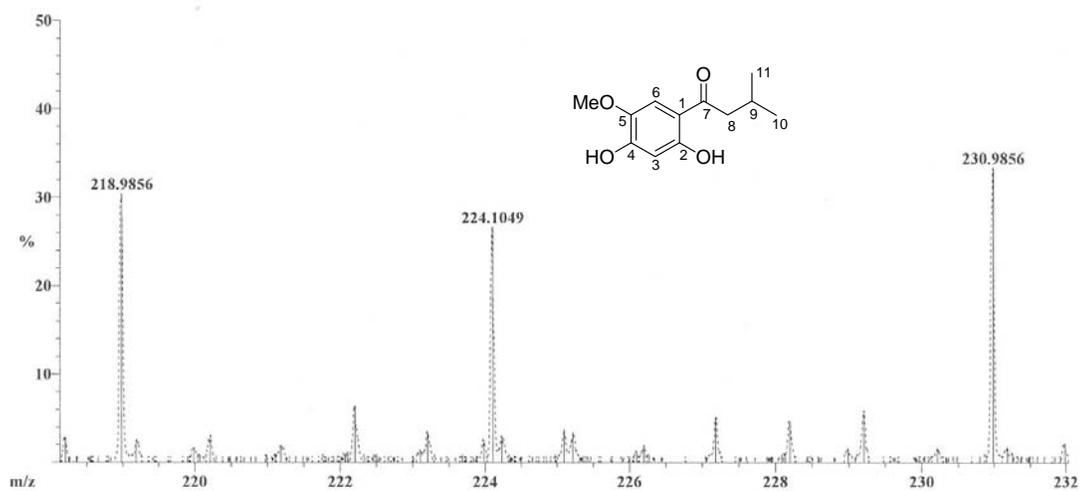
Espectro de RMN ^{13}C de **50b** (CDCl_3).



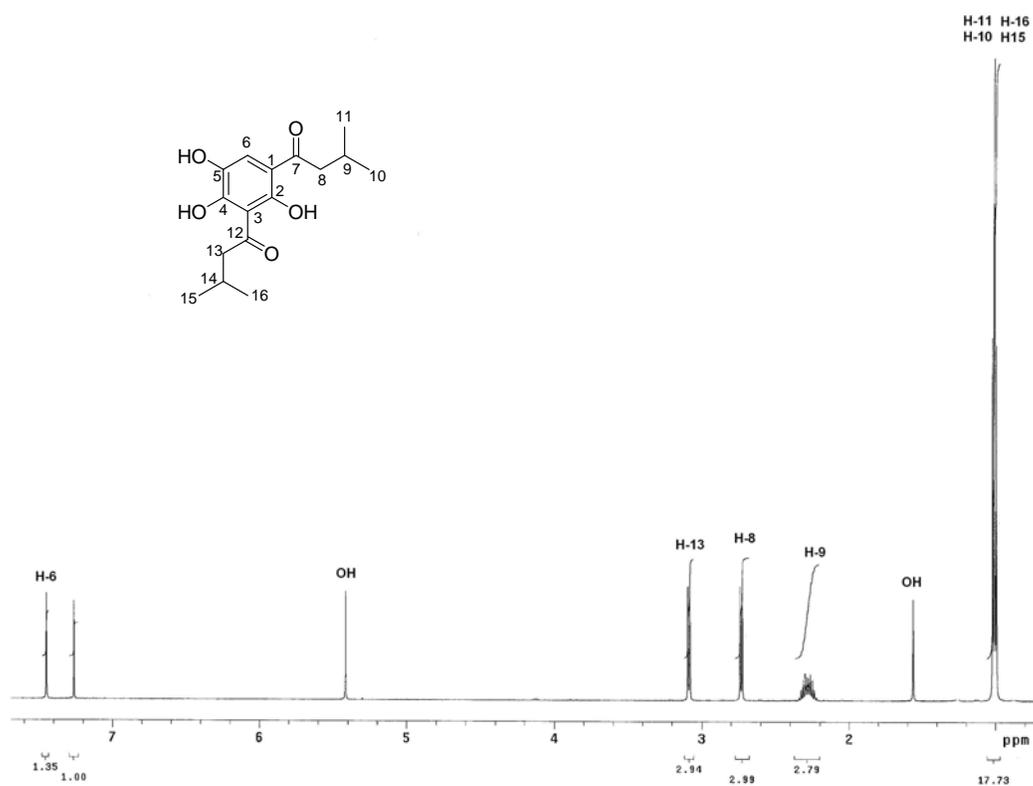
Espectro de IR de **50b** (KBr).



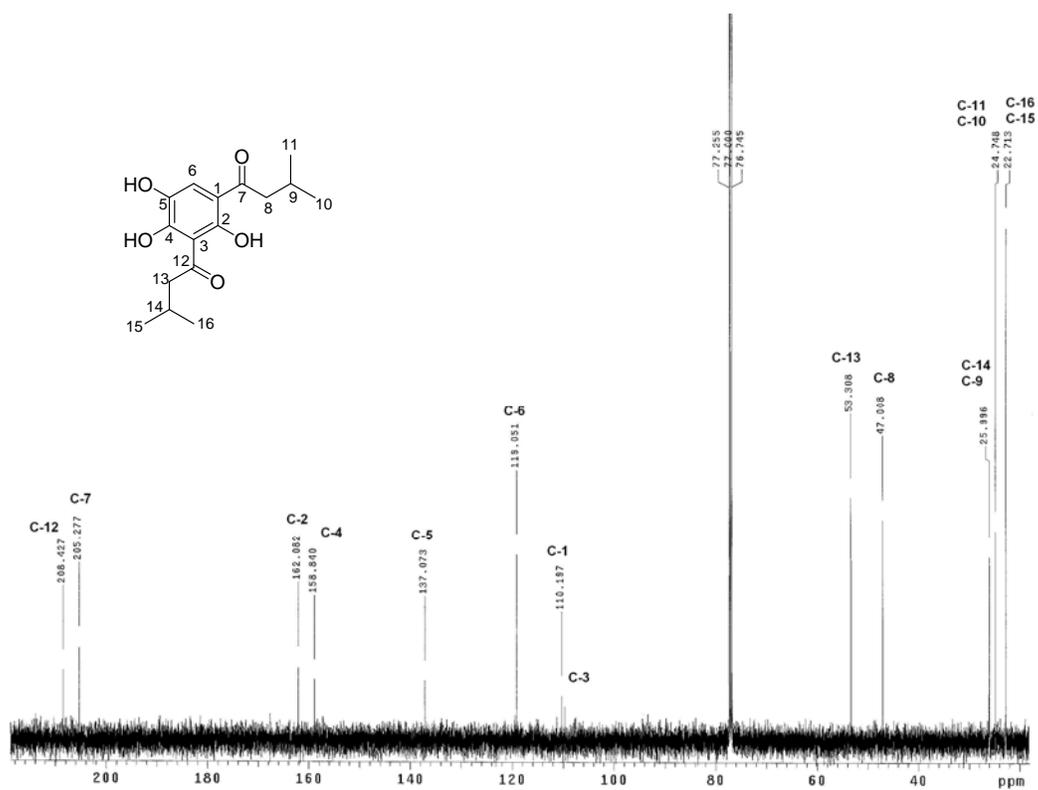
Espectro de EM por inserción indirecta de **50b** (70 eV).



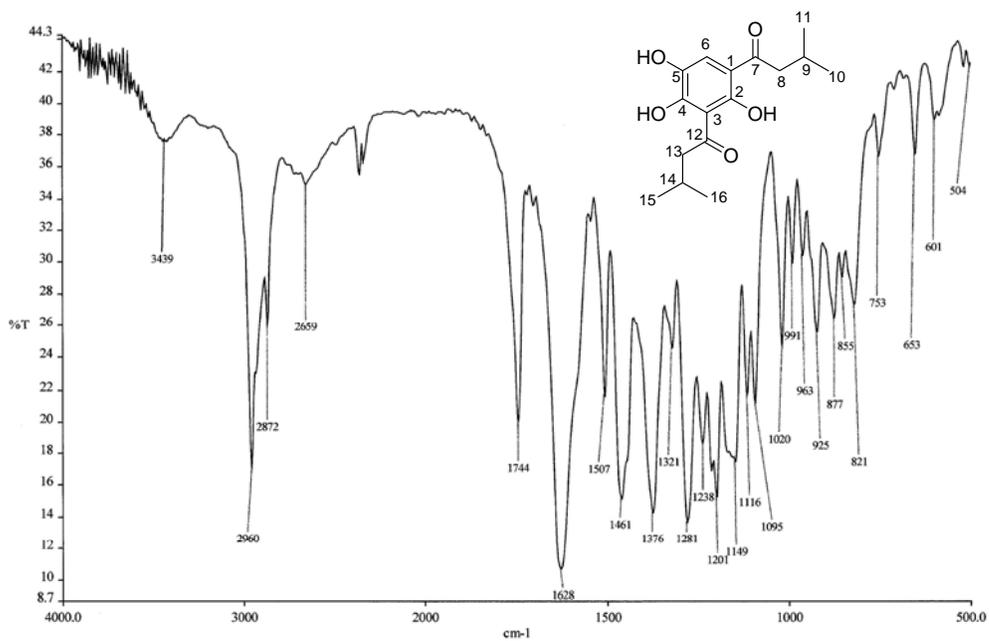
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **50b** (eV).



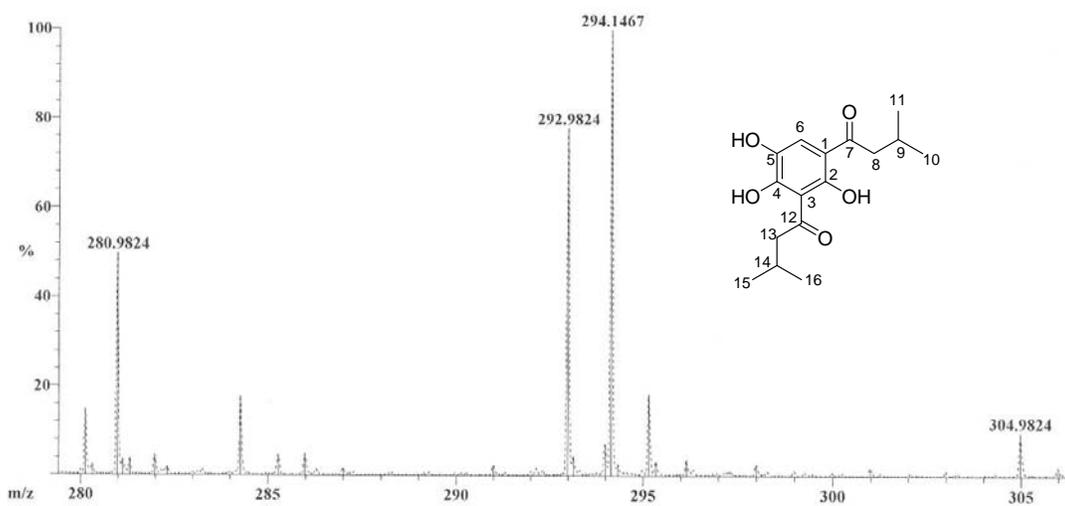
Espectro de RMN de ¹H de **51** (500 MHz, CDCl₃).



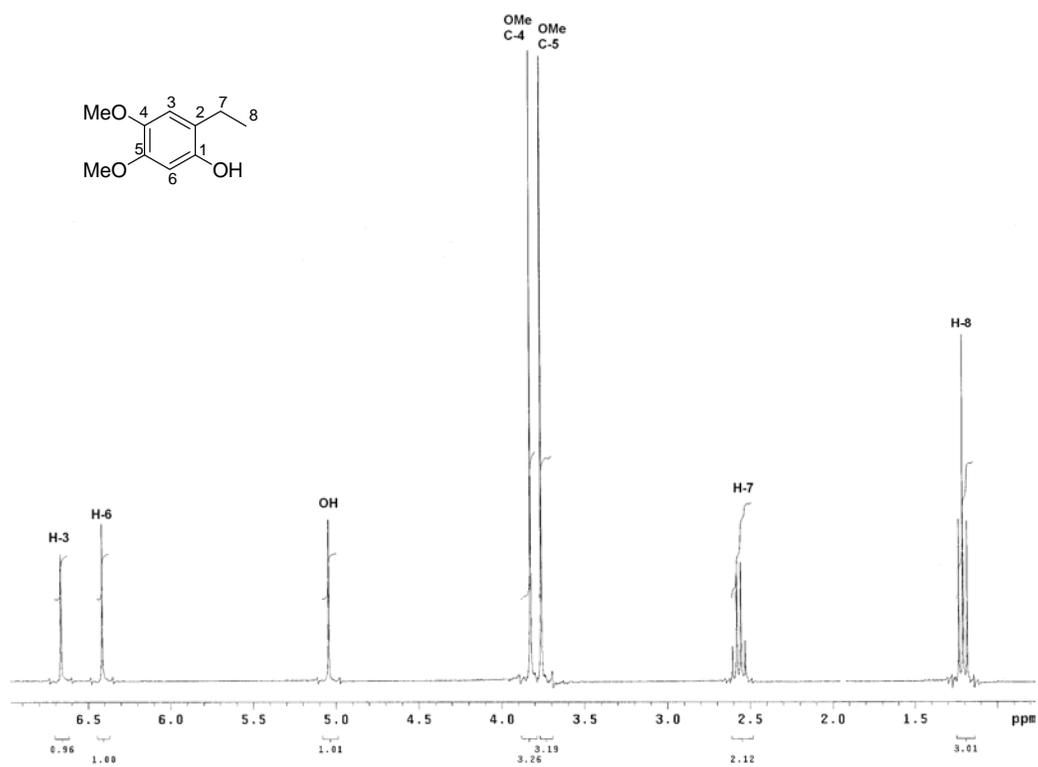
Espectro de RMN de ^{13}C de **51** (126 MHz, CDCl_3).



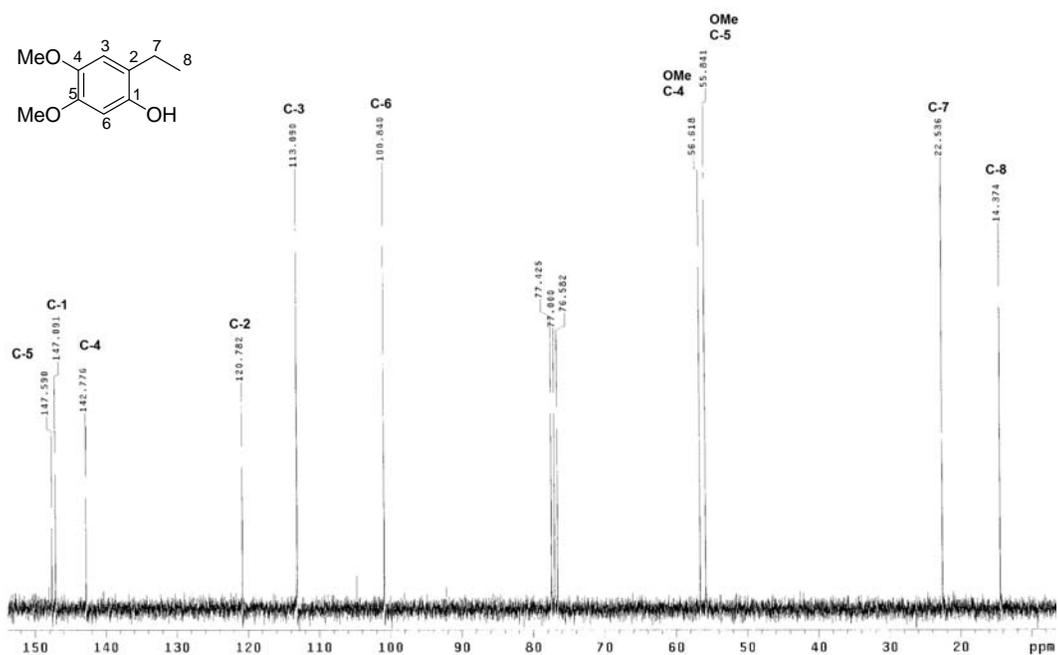
Espectro de IR de **51** (KBr).



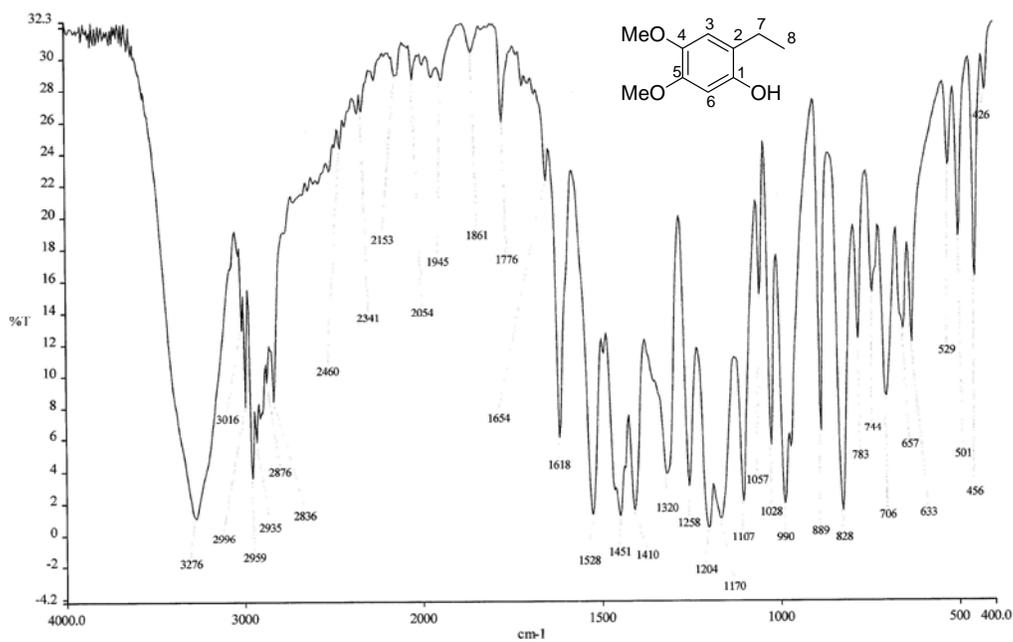
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **51** (eV).



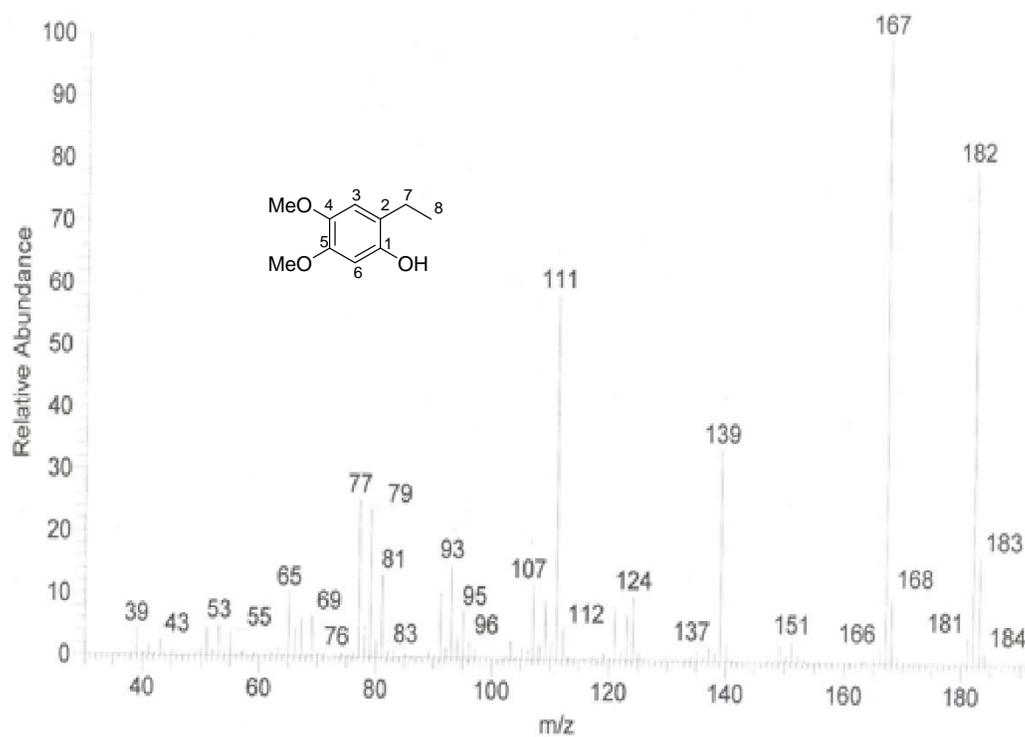
Espectro de RMN de ¹H de **4a** (300 MHz, CDCl₃).



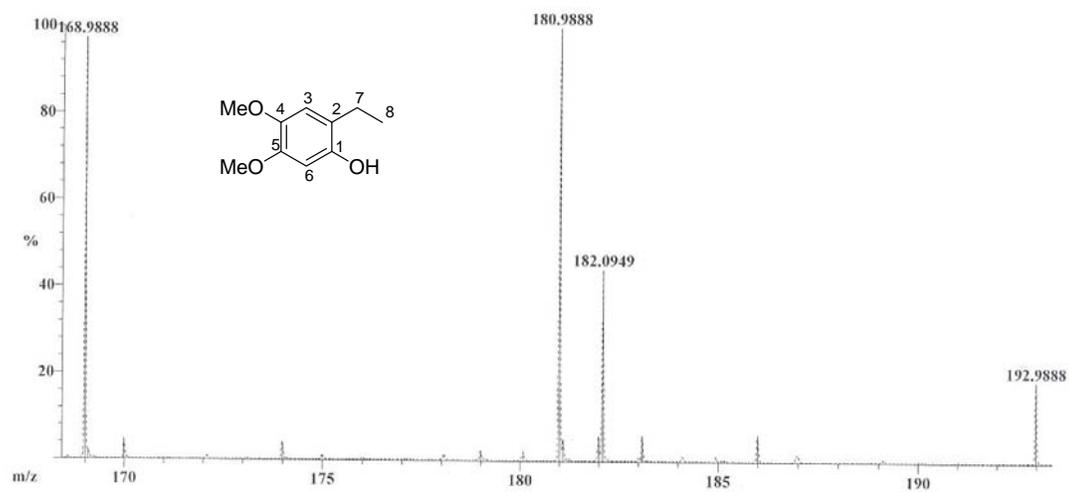
Espectro de RMN de ^{13}C de **4a** (75.4 MHz, CDCl_3).



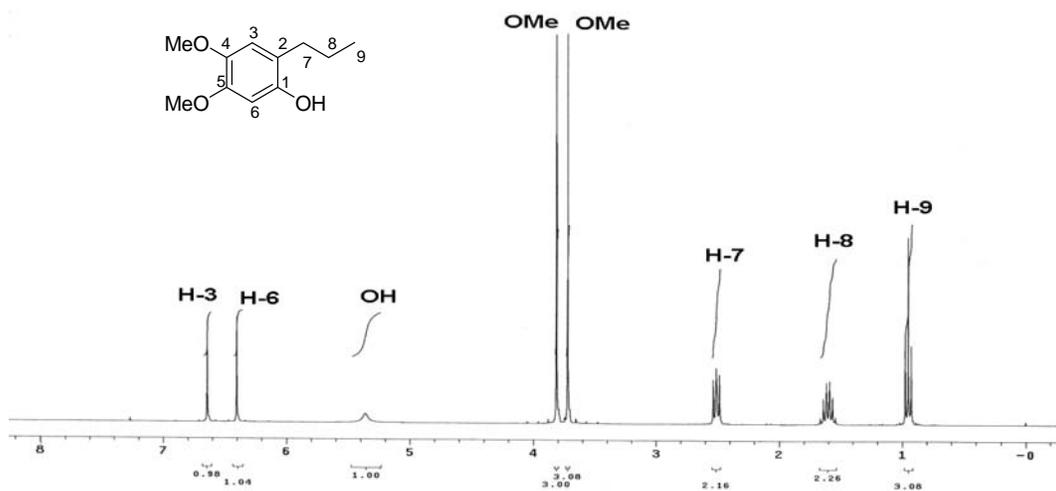
Espectro de IR de **4a** (KBr).



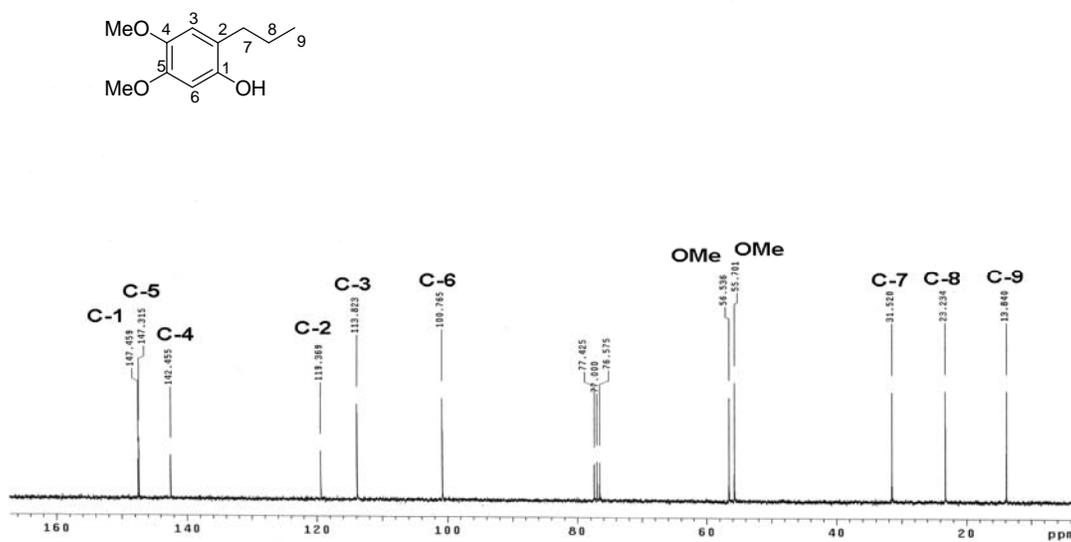
Espectro de EM por inserción indirecta de **4a** (70 eV).



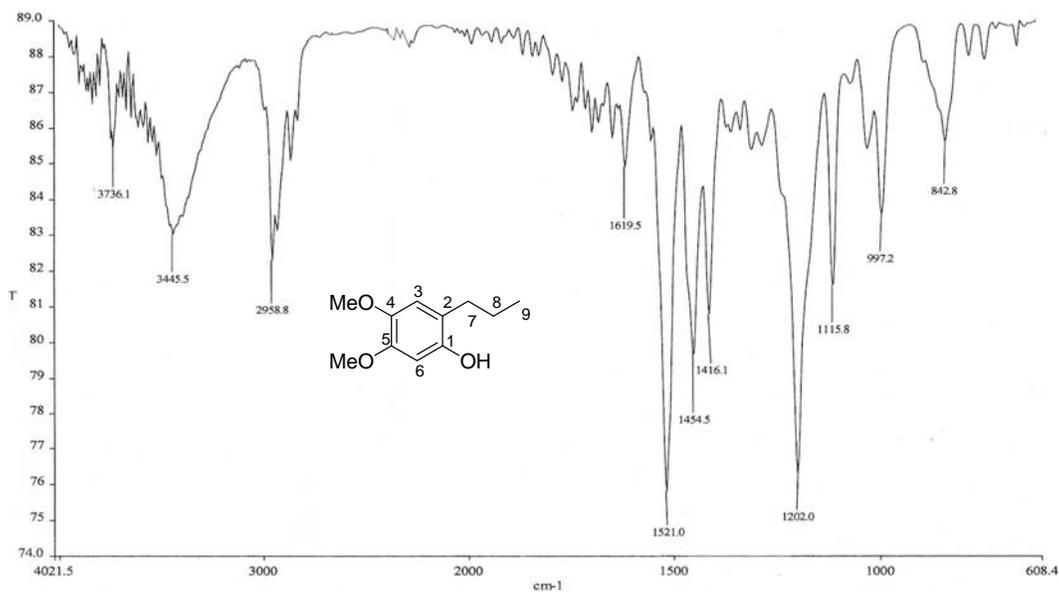
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **4a** (eV).



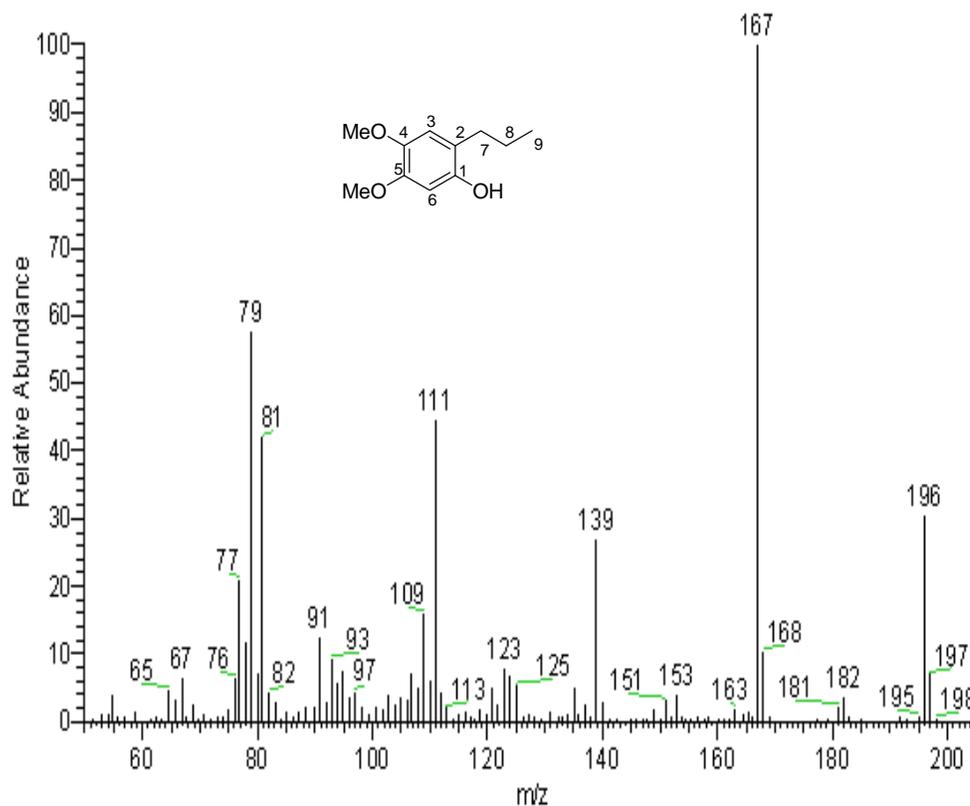
Espectro de RMN de ^1H de **4b** (300 MHz, CDCl_3).



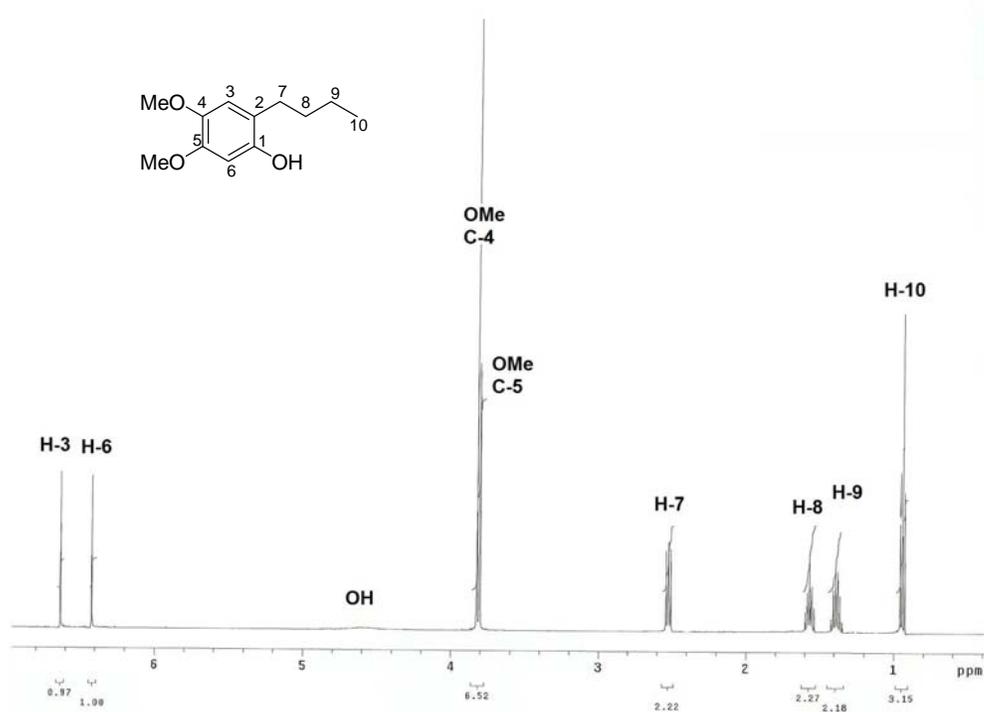
Espectro de RMN de ^{13}C de **4b** (75.4 MHz, CDCl_3).



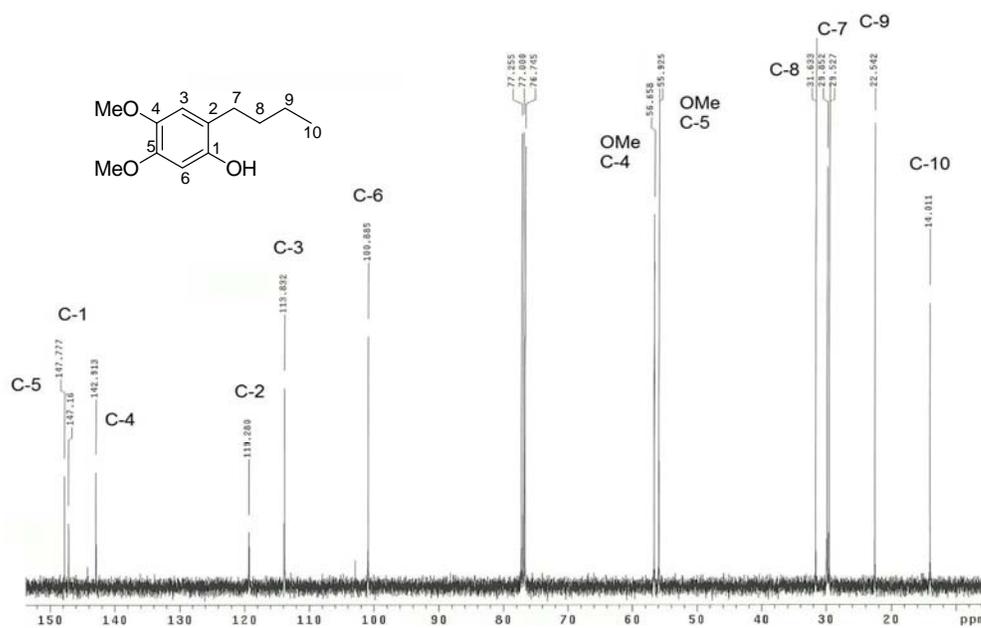
Espectro de IR de **4b** (KBr).



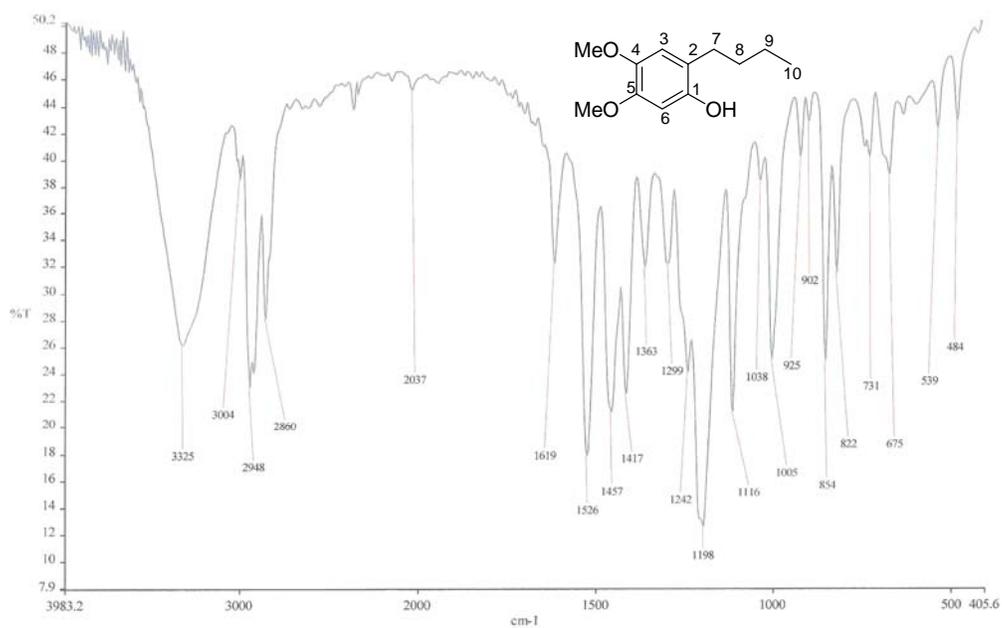
Espectro de EM de inserción indirecta de **4c** (70 eV).



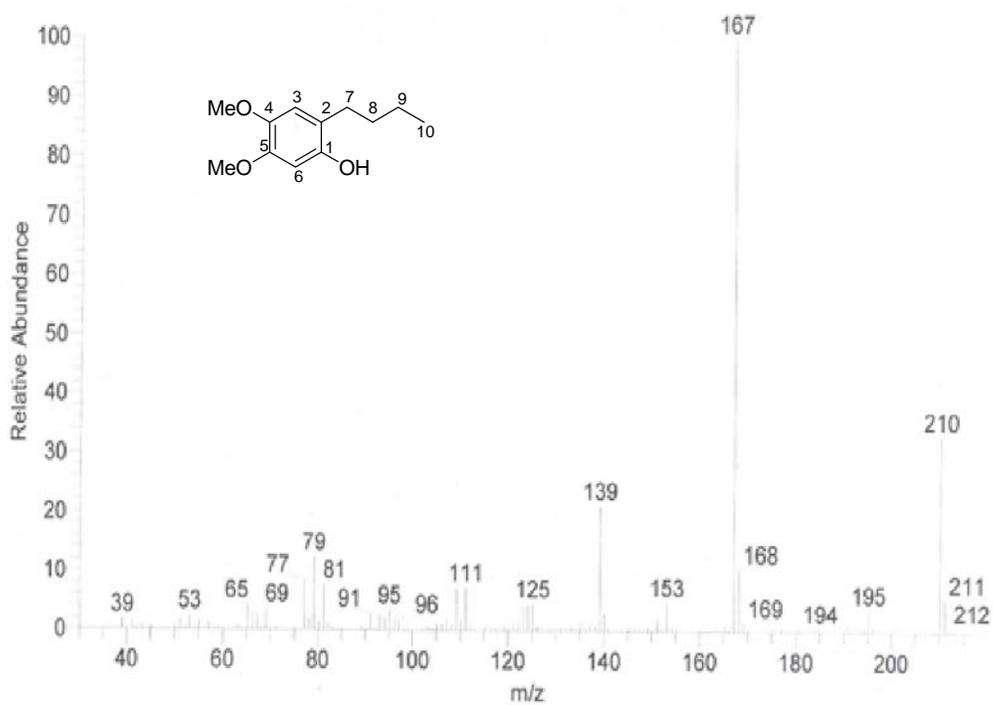
Espectro de RMN de ^1H de **4c** (500 MHz, CDCl_3).



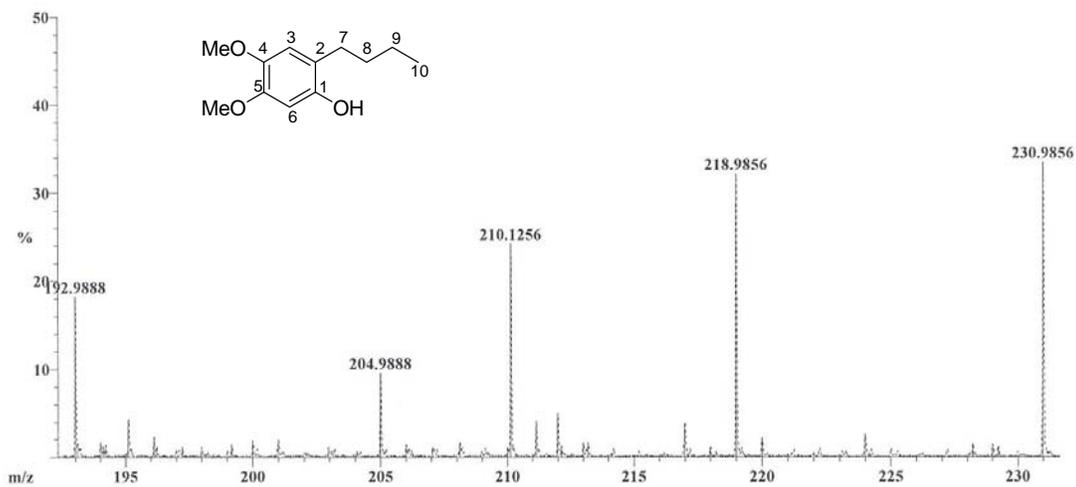
Espectro de RMN de ^{13}C de **4c** (126 MHz, CDCl_3).



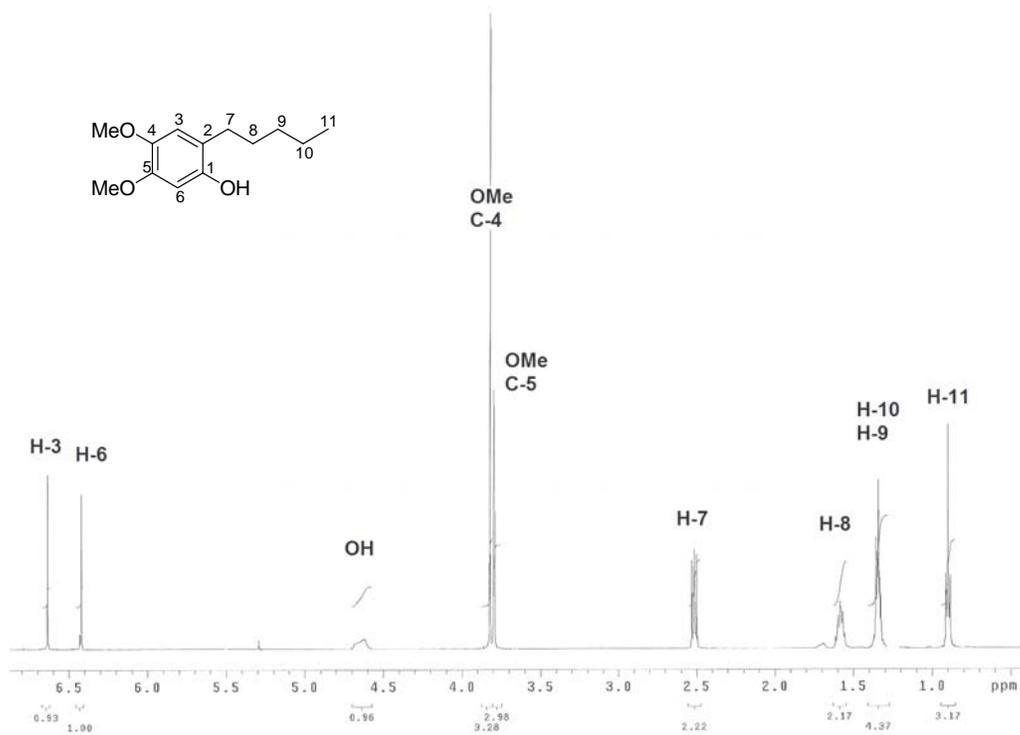
Espectro de IR de **4c** (KBr).



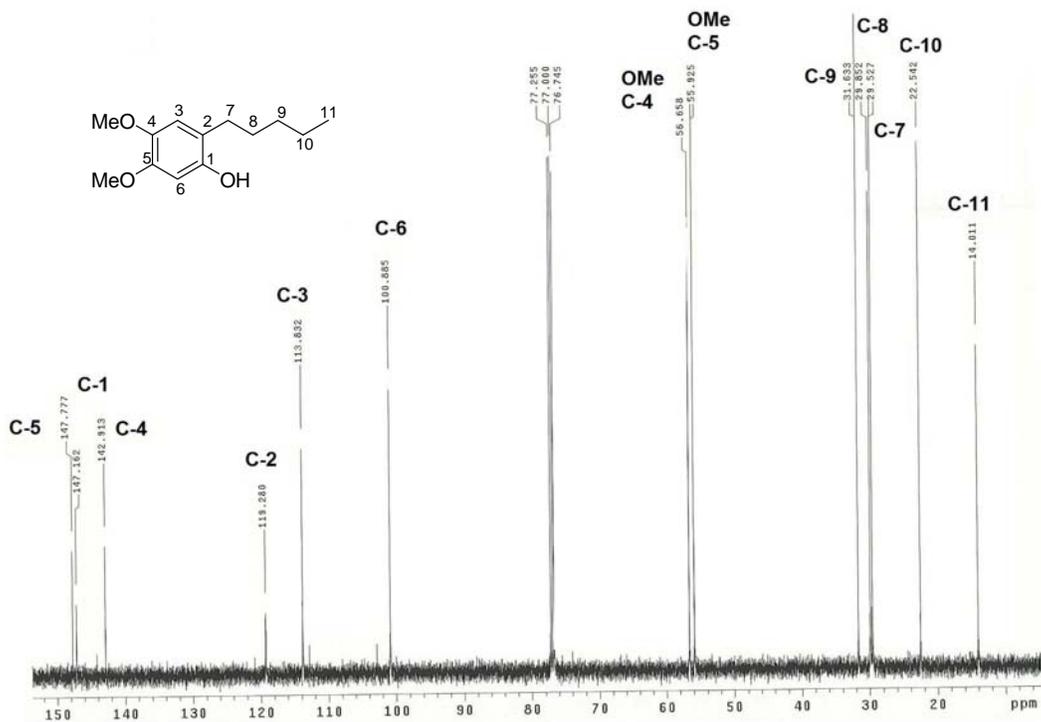
Espectro de EM por inserción indirecta de **4c** (70 eV).



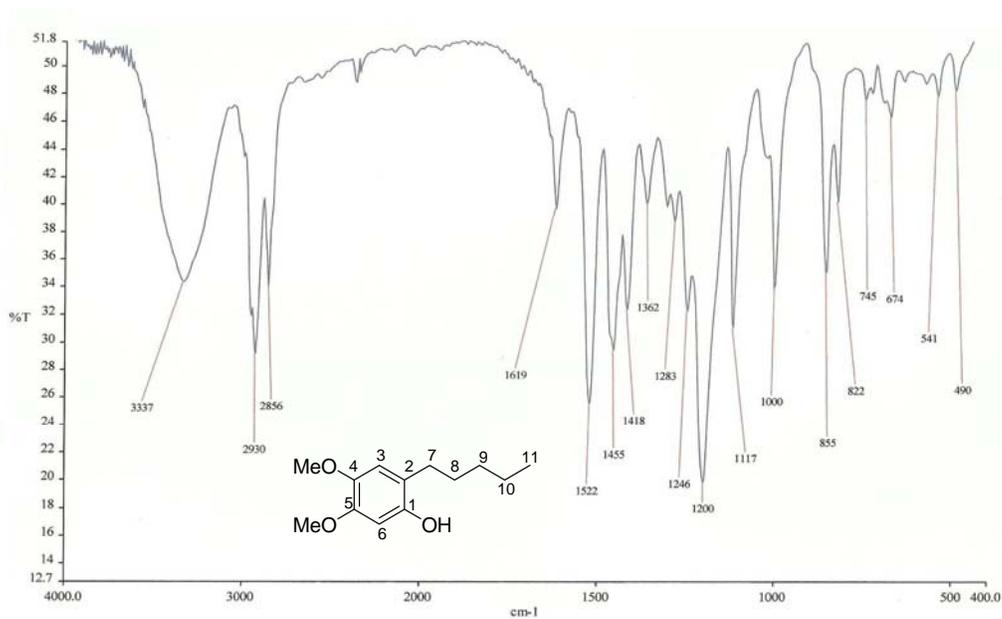
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **4c** (eV).



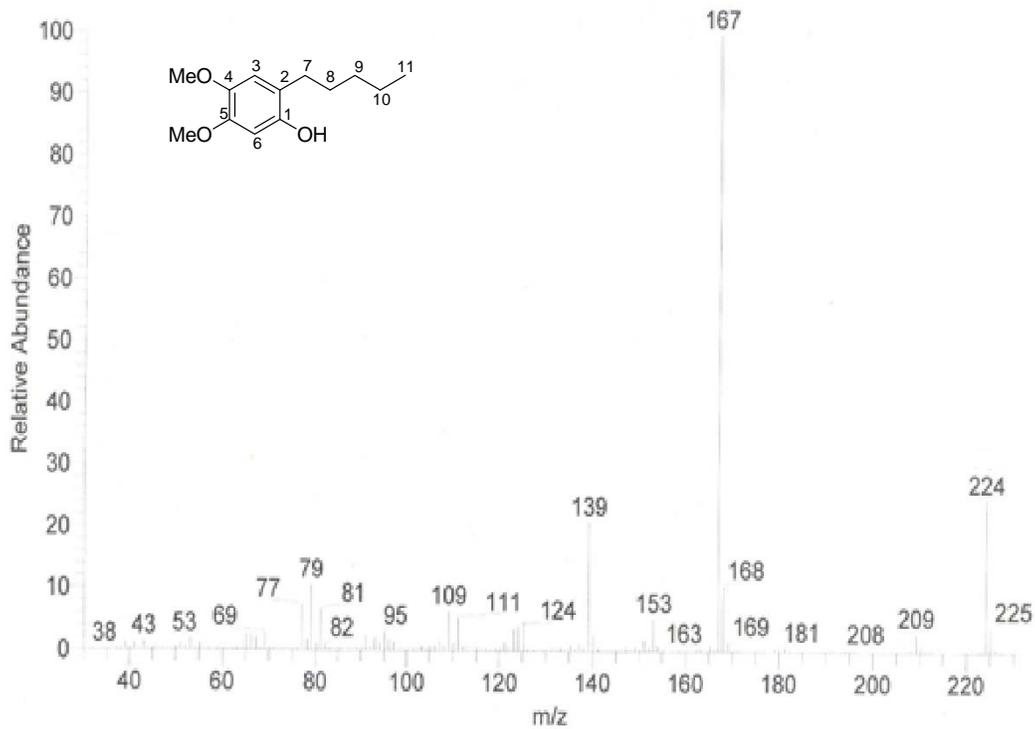
Espectro de RMN de ¹H de **4d** (500 MHz, CDCl₃).



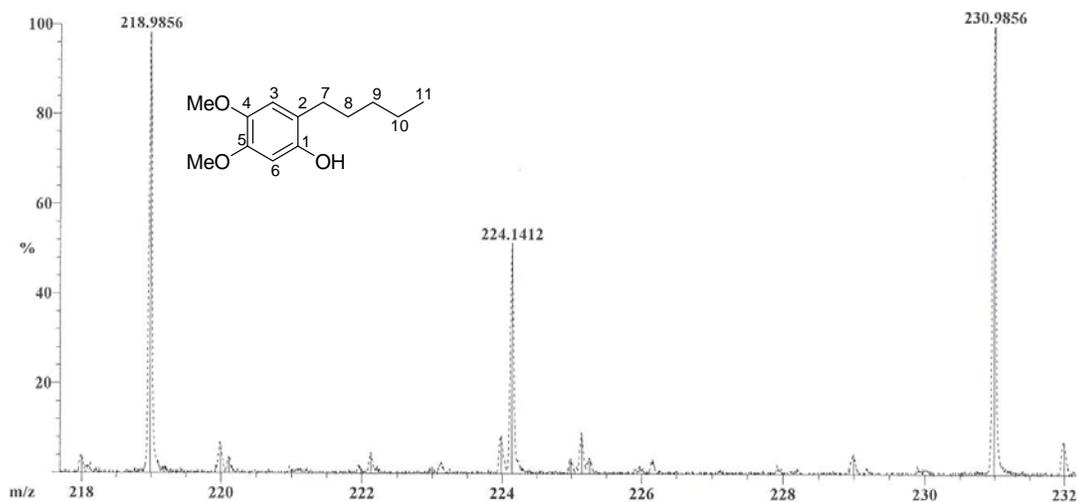
Espectro de RMN de ¹³C 4d (126 MHz, CDCl₃)



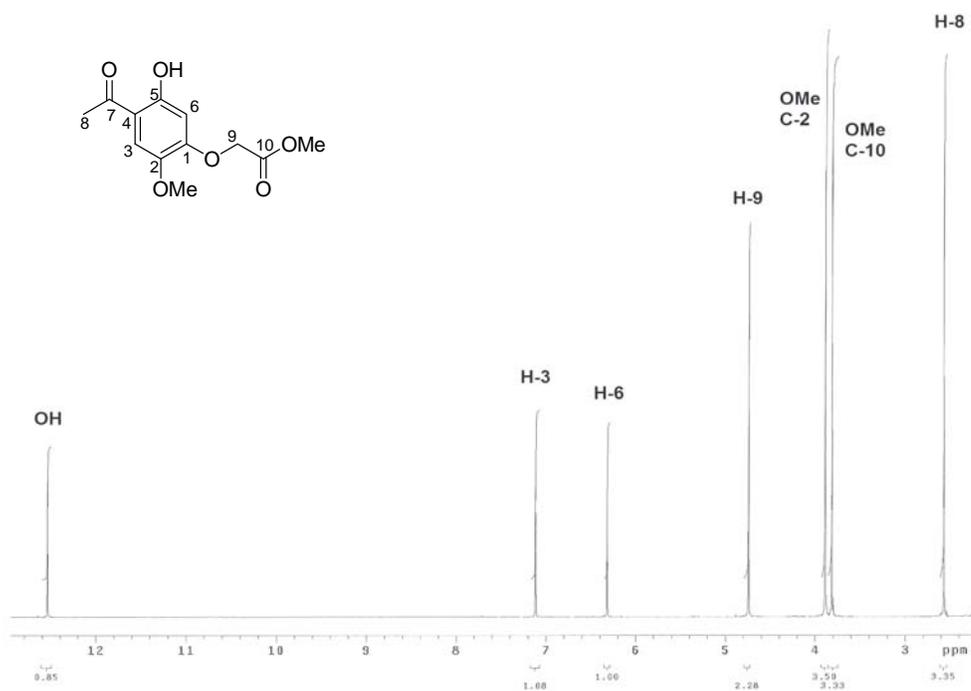
Espectro de IR de 4d (KBr).



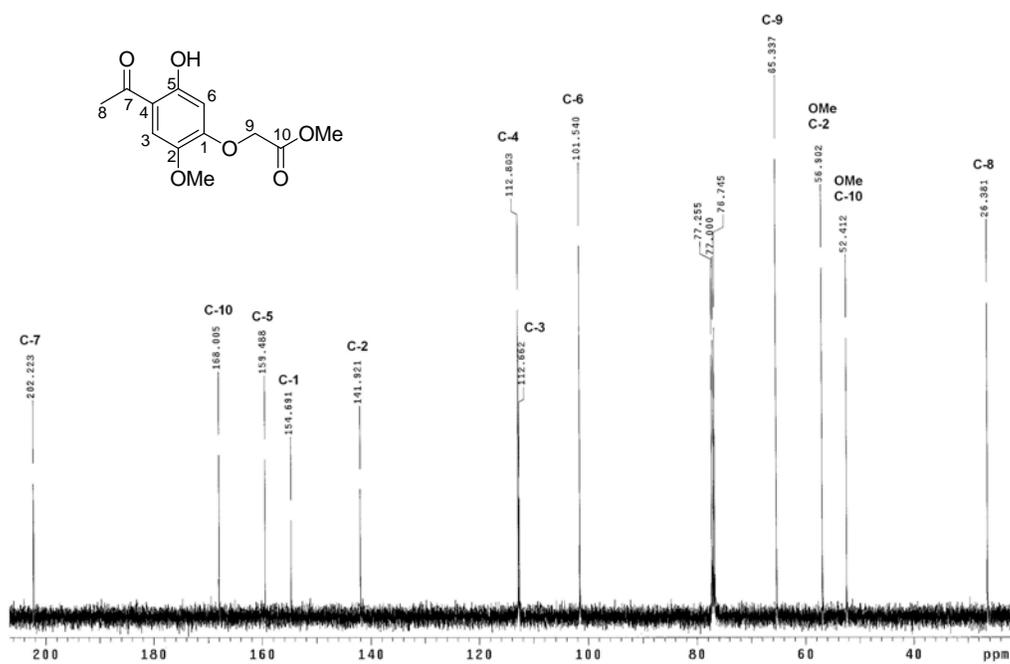
Espectro de EM por inserción indirecta de **4d** (70 eV).



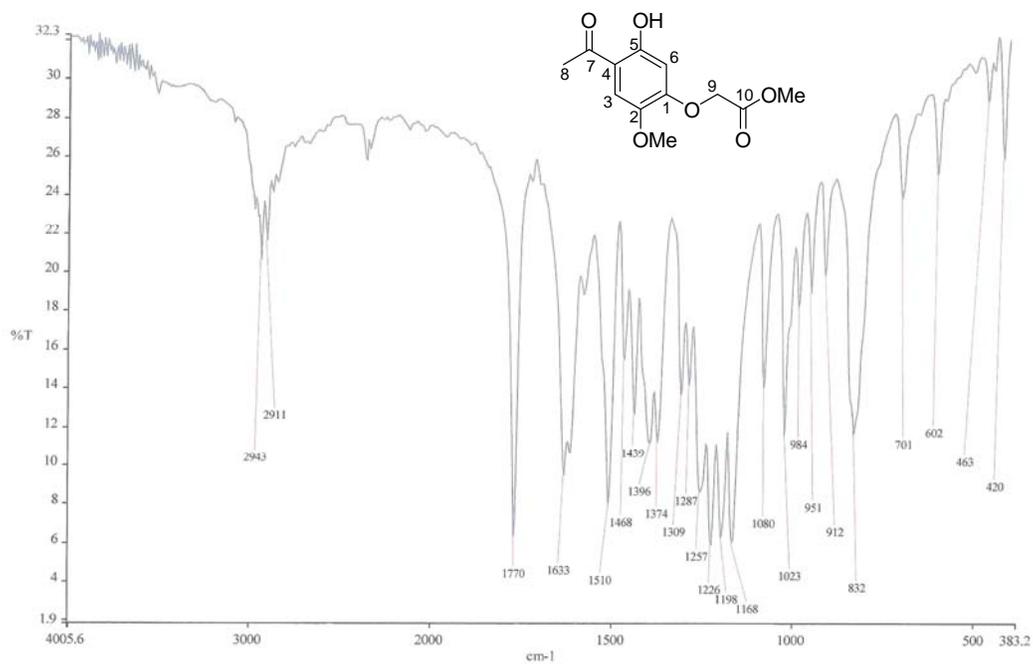
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **4d** (eV).



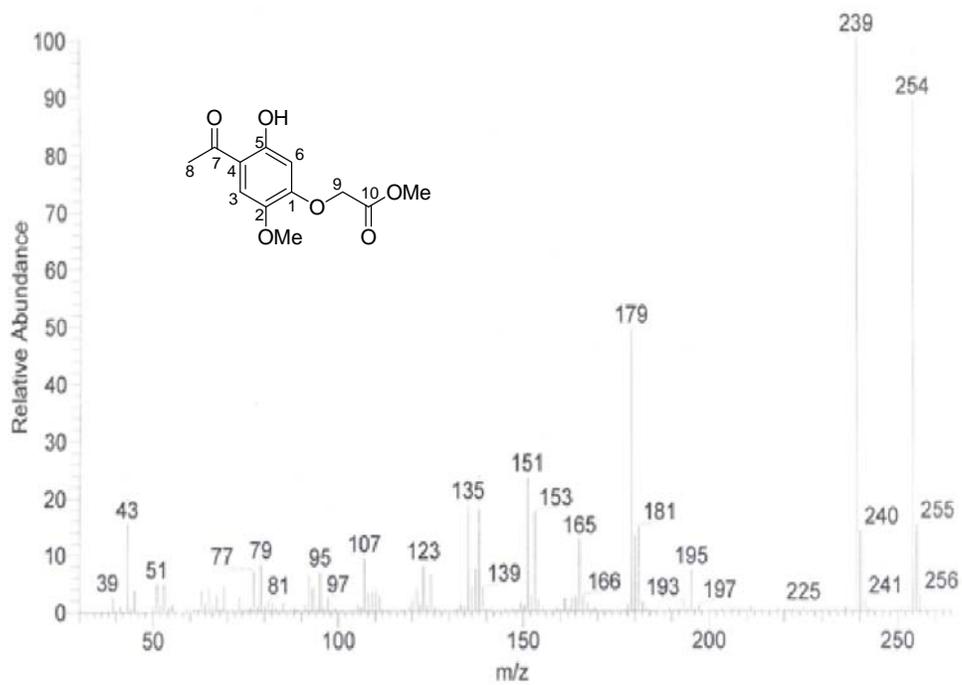
Espectro de RMN de ^1H de **7a** (500 MHz, CDCl_3)



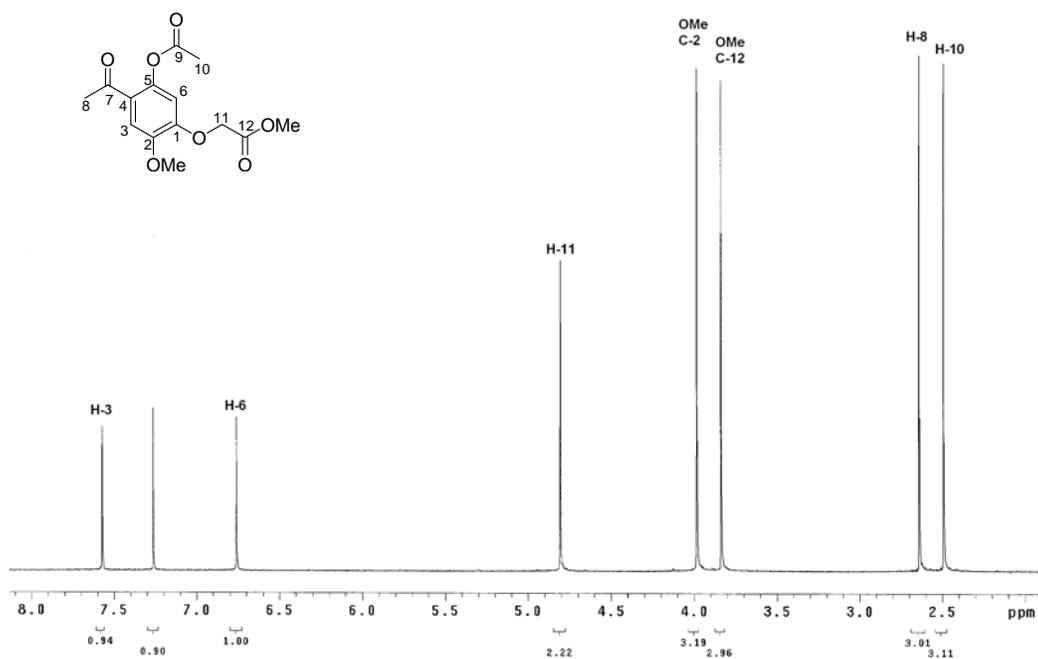
Espectro de RMN de ^{13}C de **7a** (126 MHz, CDCl_3)



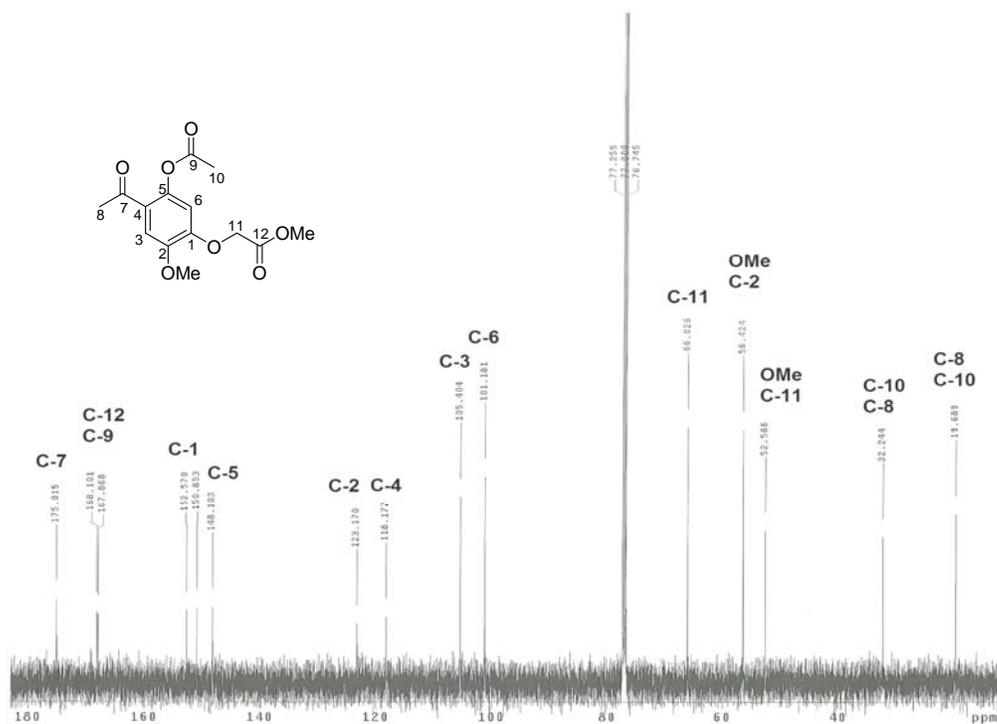
Espectro de IR de **7a** (KBr)



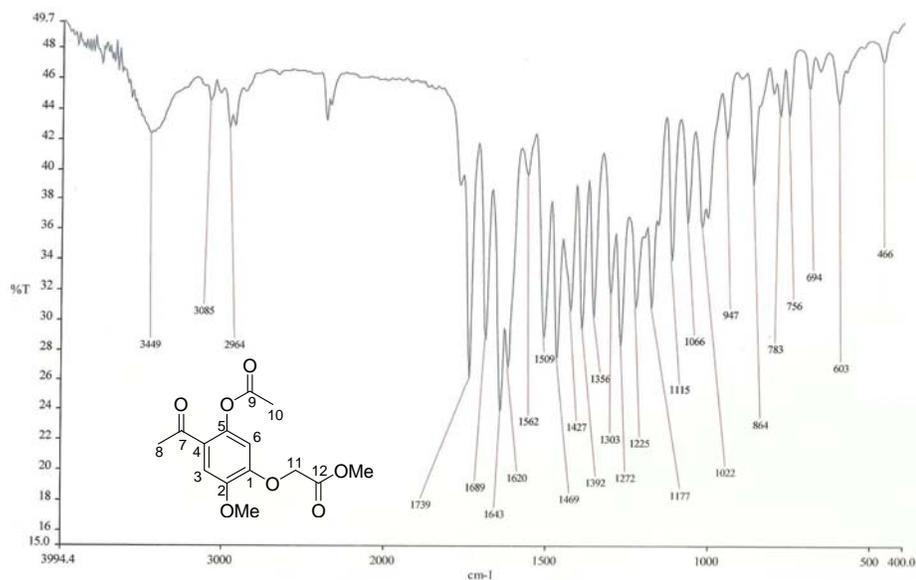
Espectro de EM por inserción indirecta de **7a** (70 eV).



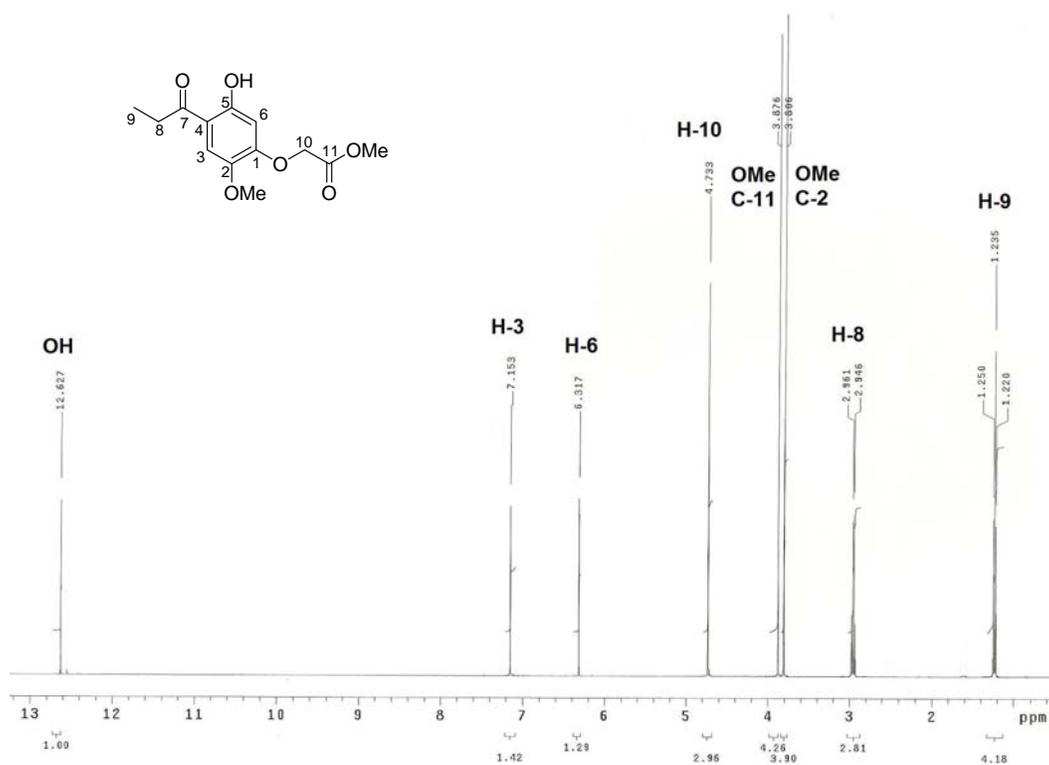
Espectro de RMN de ^1H de **52a** (500 MHz, CDCl_3).



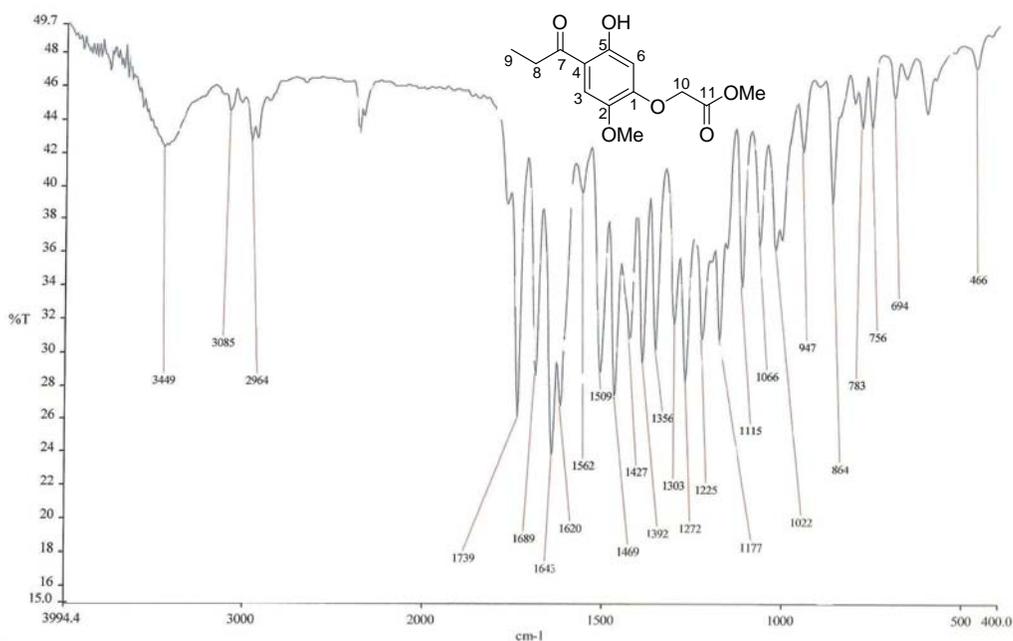
Espectro de RMN de ^{13}C de **52a** (126 MHz, CDCl_3)



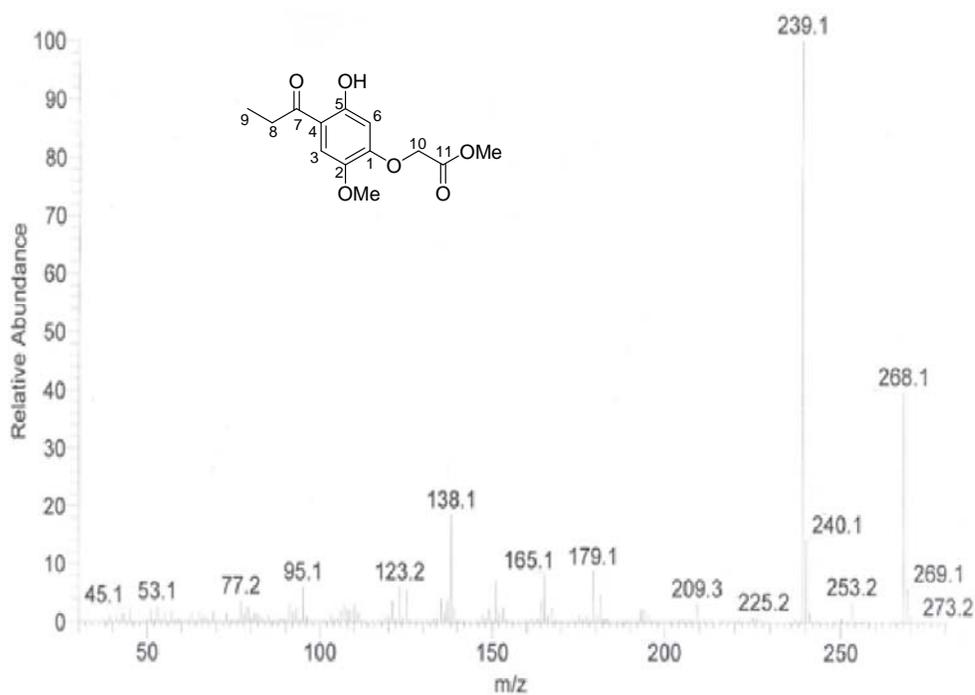
Espectro de IR de **52a** (KBr)



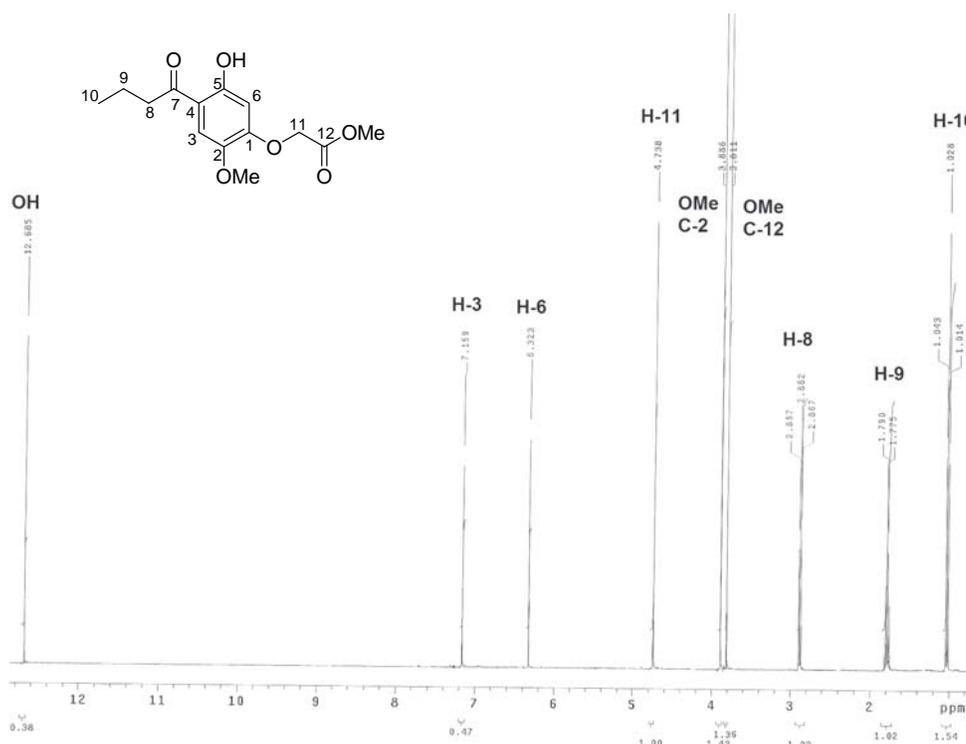
Espectro de RMN de ¹H de **7b** (500 MHz, CDCl₃)



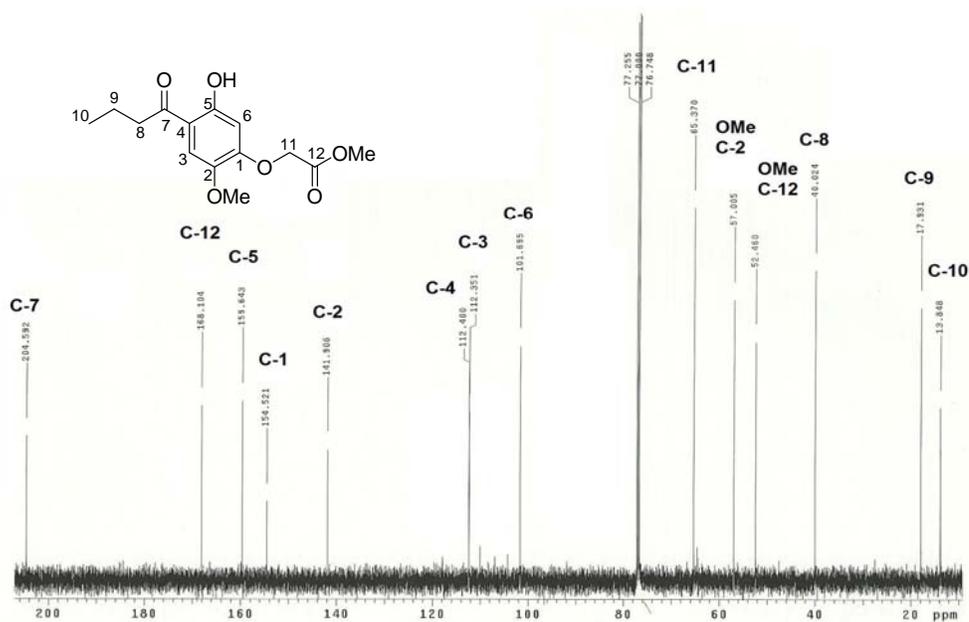
Espectro de IR de **7b** (KBr)



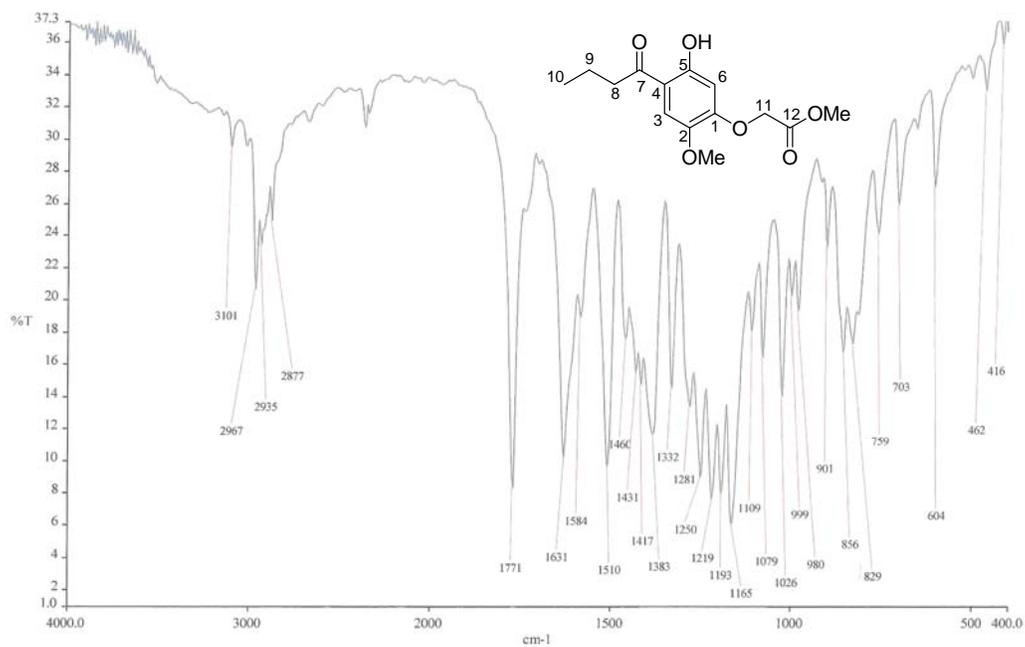
Espectro de EM por inserción indirecta de **7b** (70 eV).



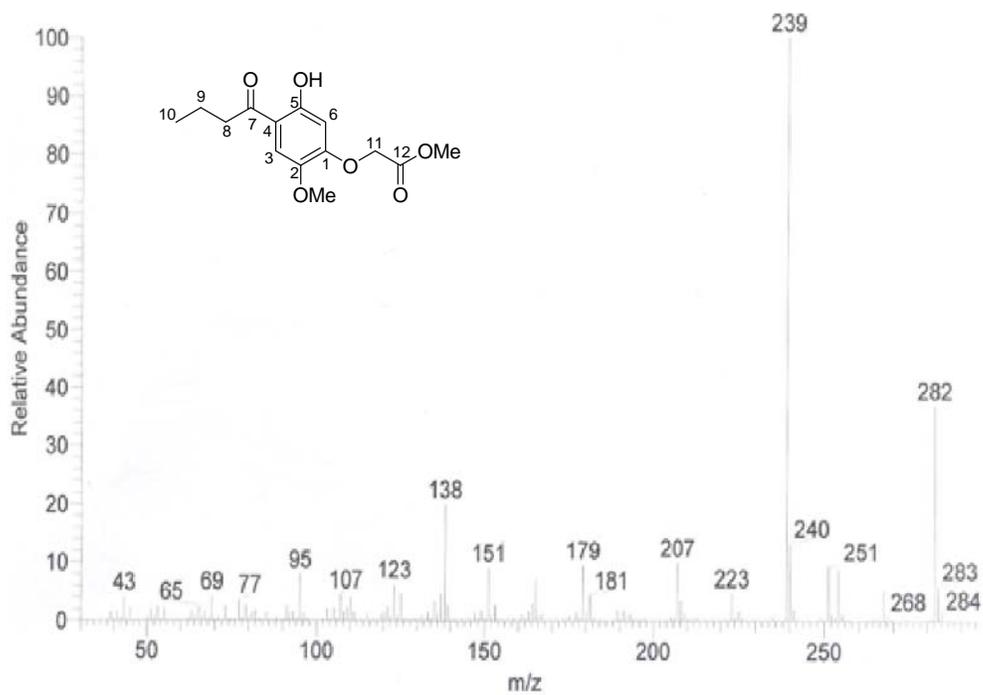
Espectro de RMN de ^1H de **7c** (500 MHz, CDCl_3)



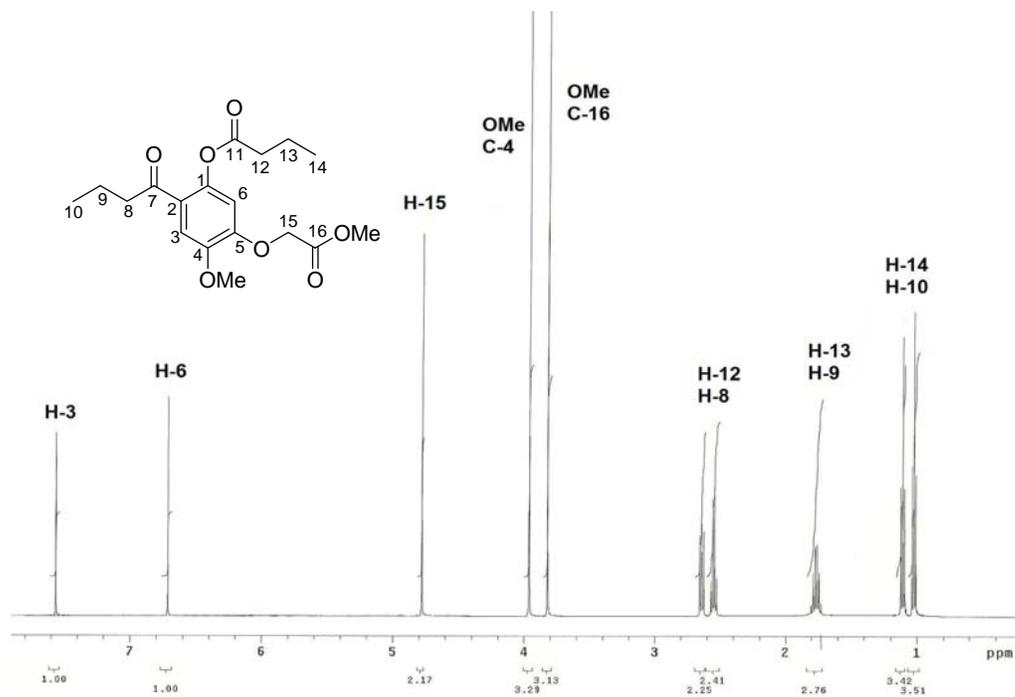
Espectro de RMN de ^{13}C de **7c** (126 MHz, CDCl_3)



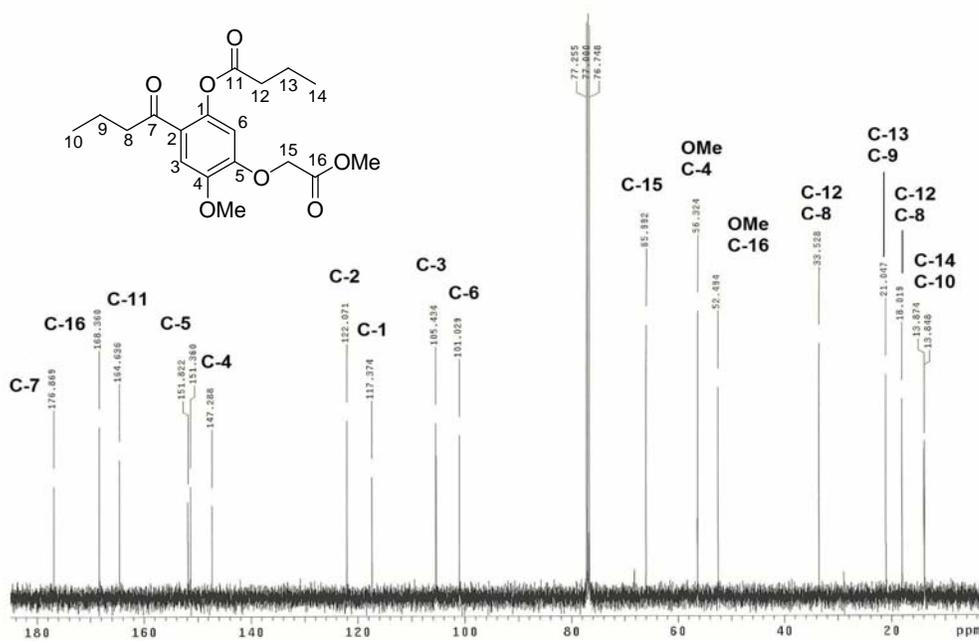
Espectro de IR de **7c**(KBr)



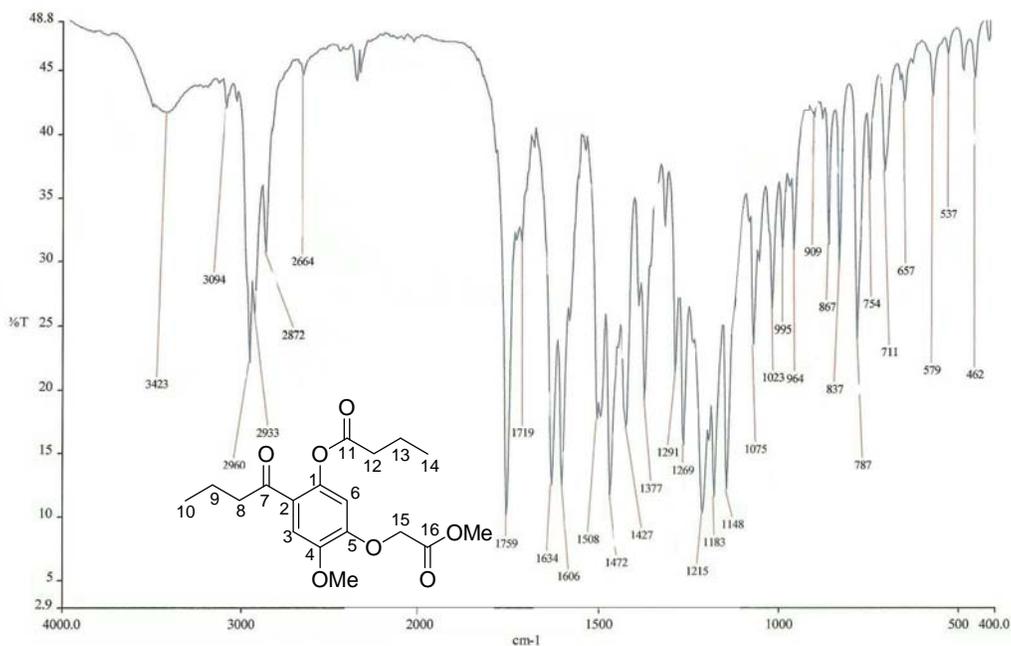
Espectro de EM por inserción indirecta de **7c** (70 eV).



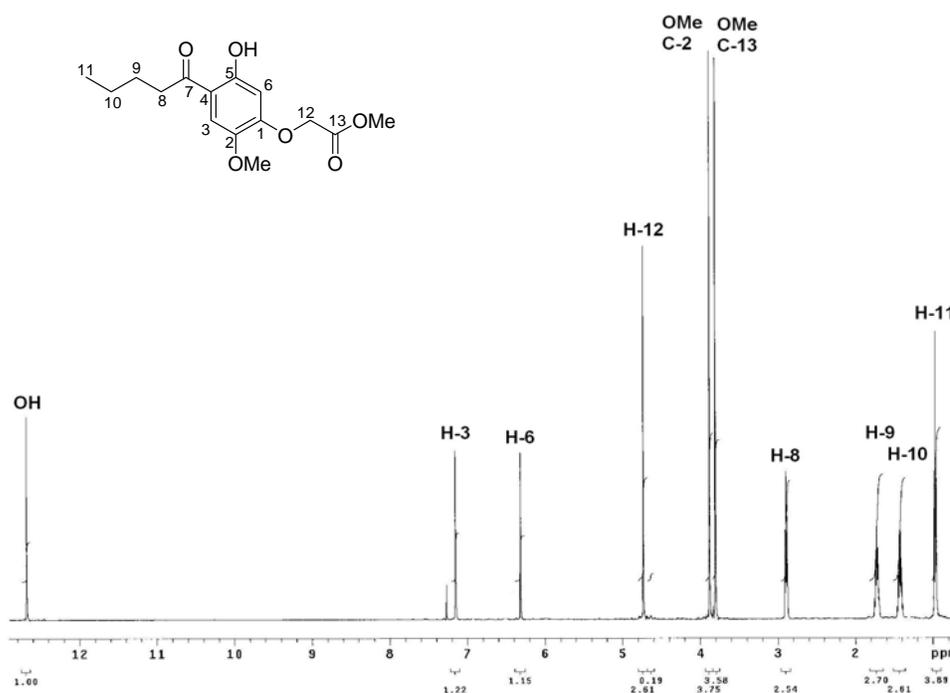
Espectro de RMN de ^1H de **52b** (500 MHz, CDCl_3)



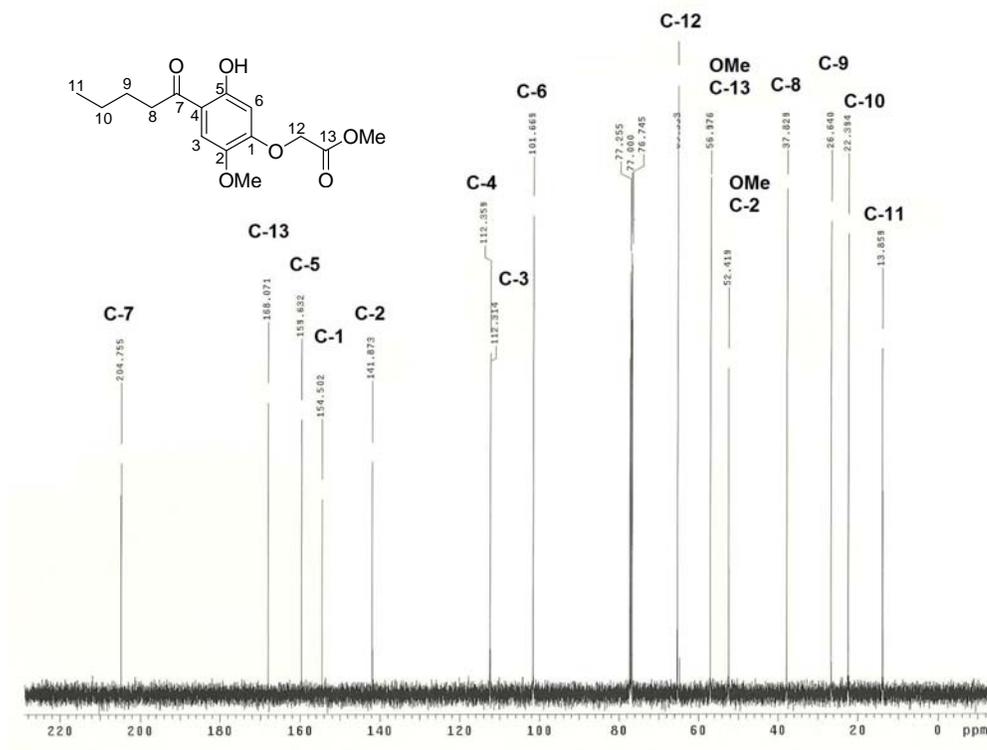
Espectro de RMN de ^{13}C de **52b** (126 MHz, CDCl_3)



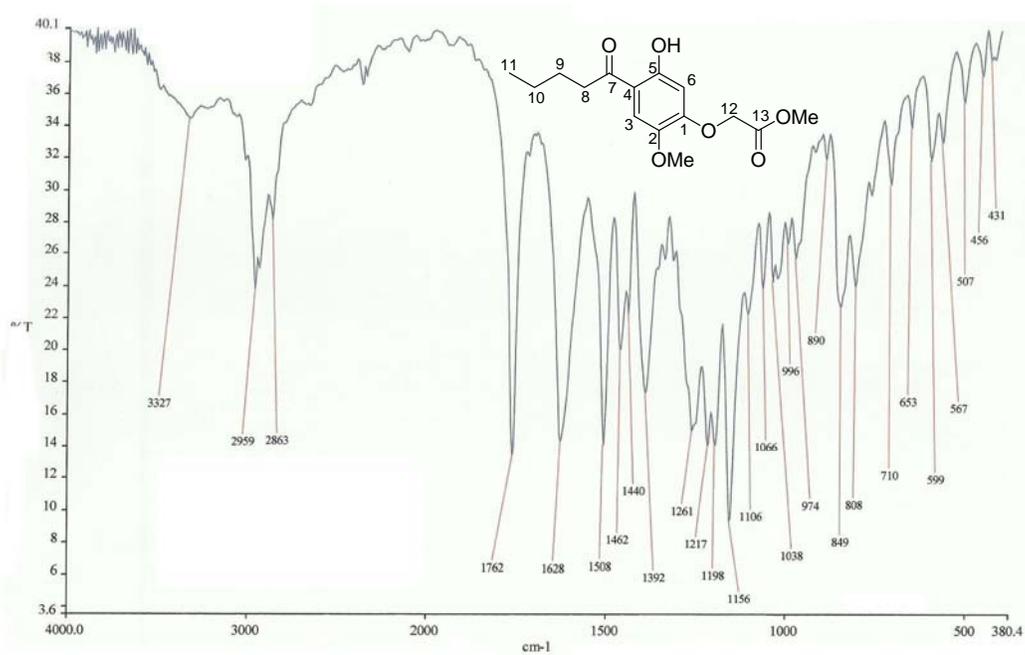
Espectro de IR de **52b** (KBr)



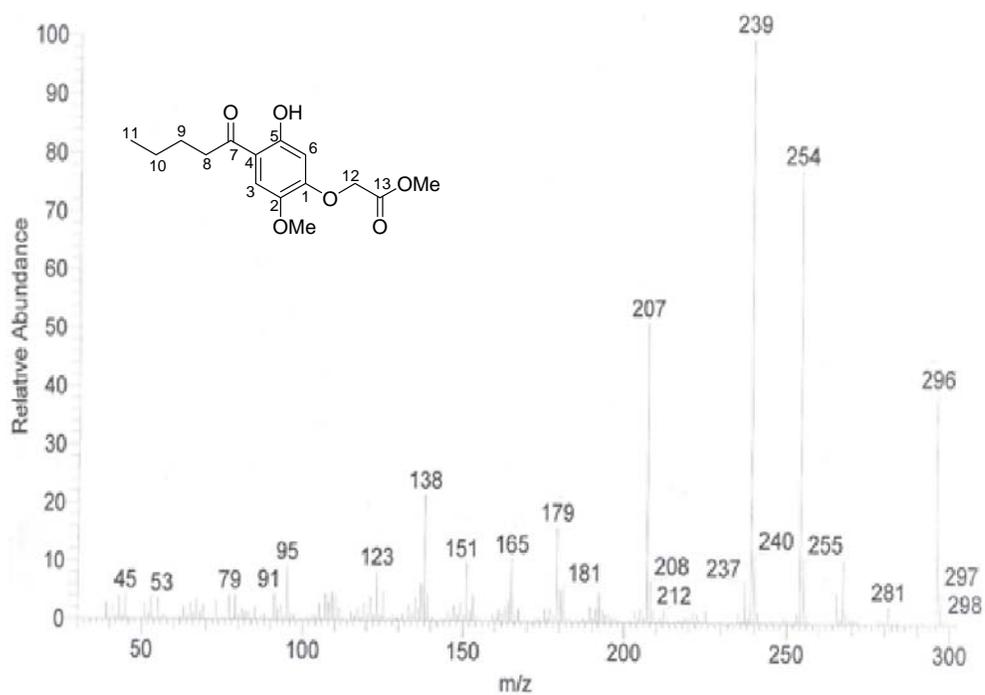
Espectro de RMN de ^1H de **7d** (500 MHz, CDCl_3).



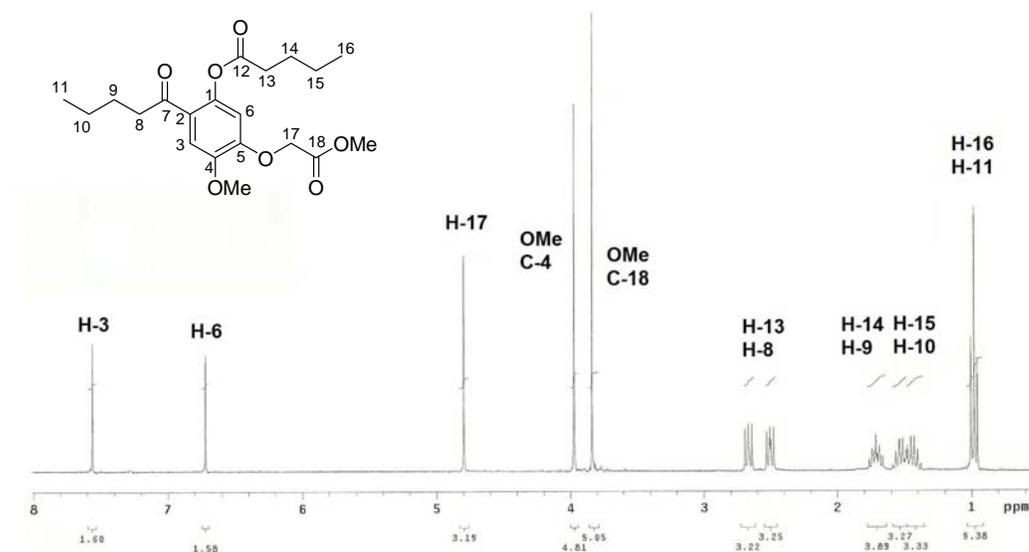
Espectro de RMN de ^{13}C de **7d** (126 MHz, CDCl_3)



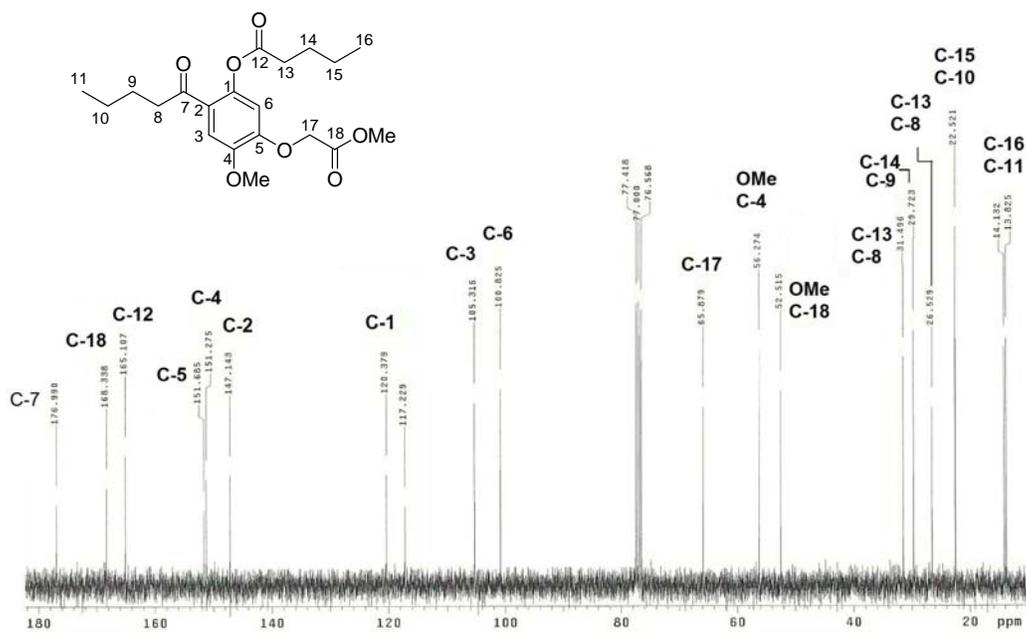
Espectro de IR de **7d** (KBr).



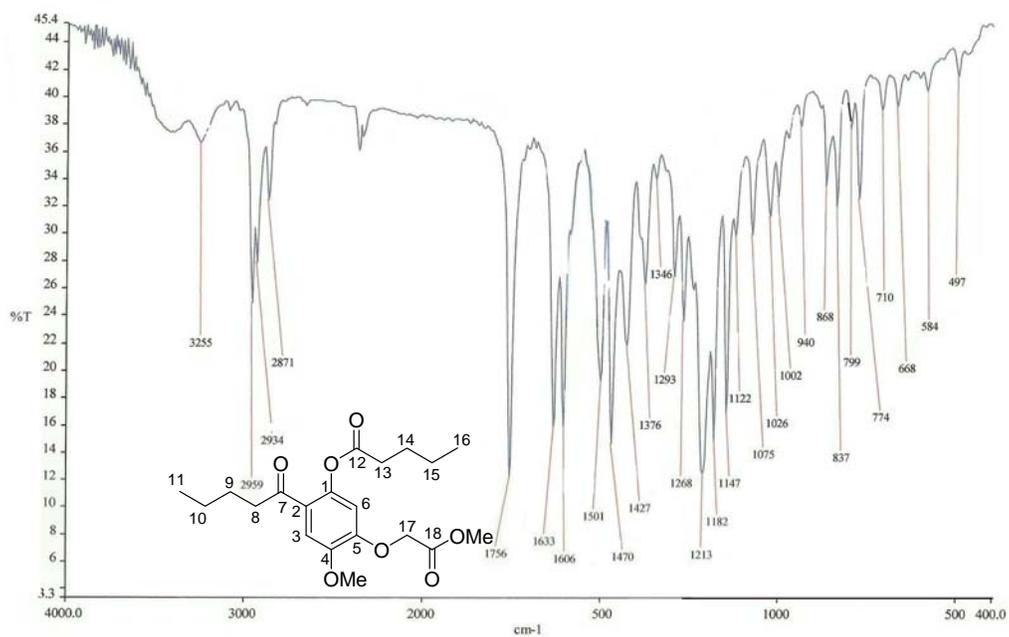
Espectro de EM por inserción indirecta **7d** (70 eV).



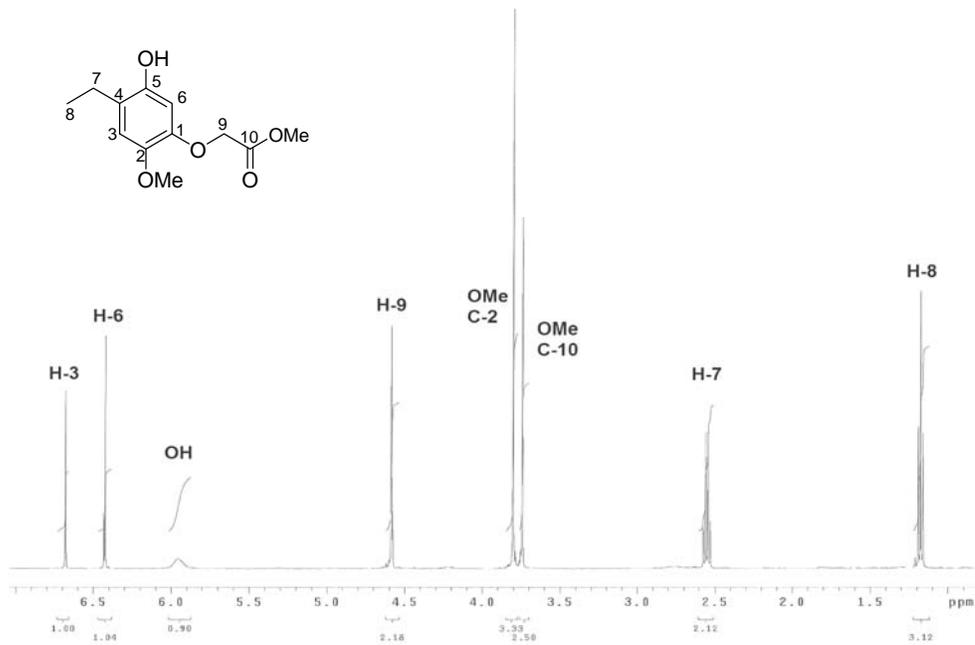
Espectro de RMN de ¹H de **52c** (300 MHz, CDCl₃)



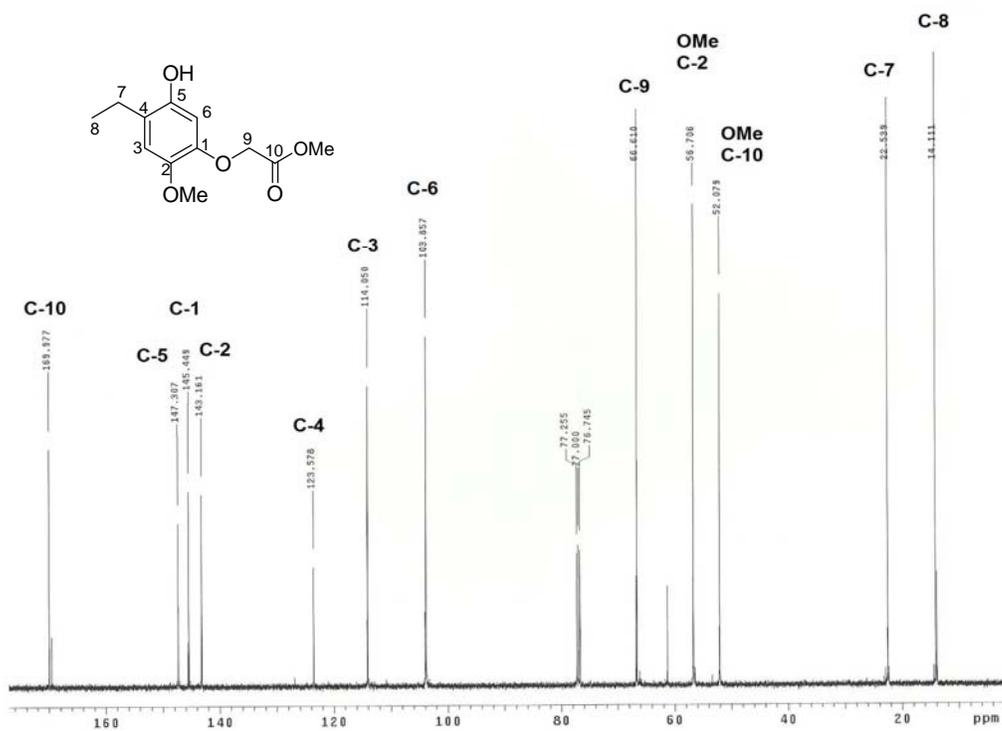
Espectro de RMN de ^{13}C de **52c** (75.4 MHz, CDCl_3).



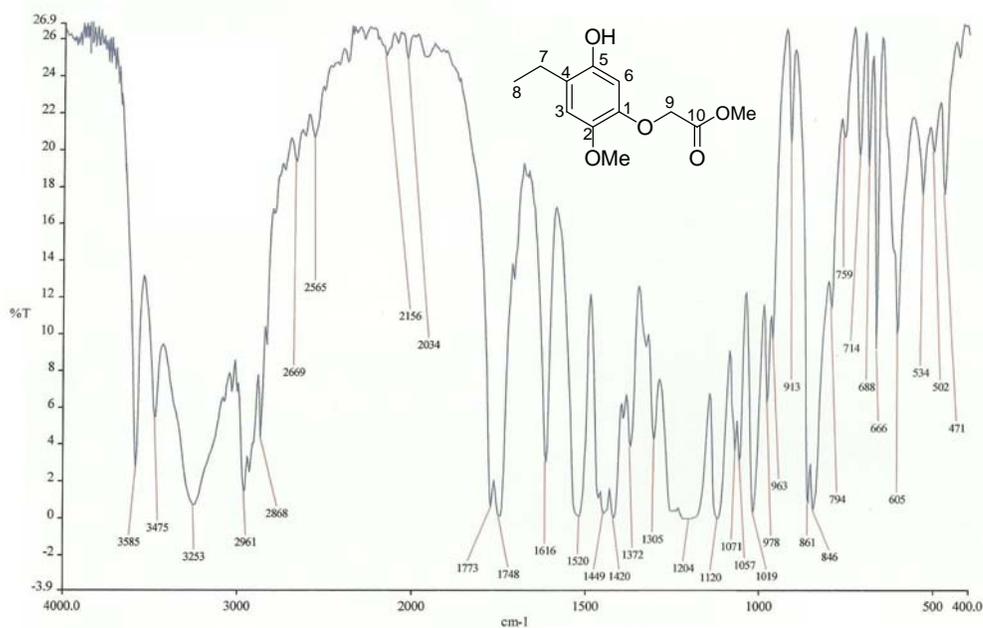
Espectro de IR de **52c** (KBr).



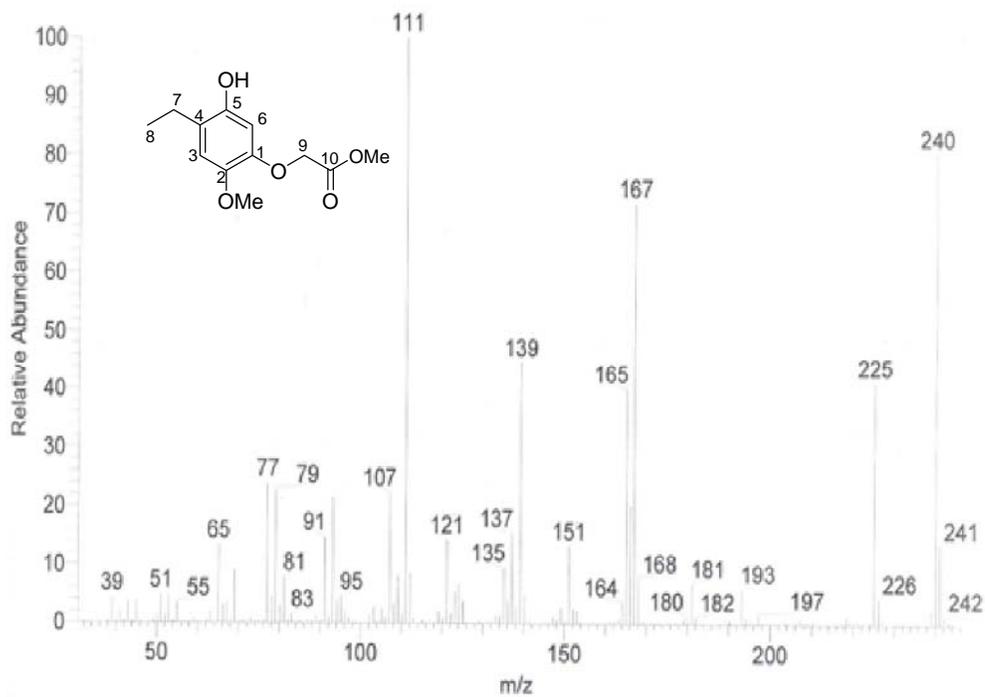
Espectro de RMN de ^1H de **8a** (500 MHz, CDCl_3)



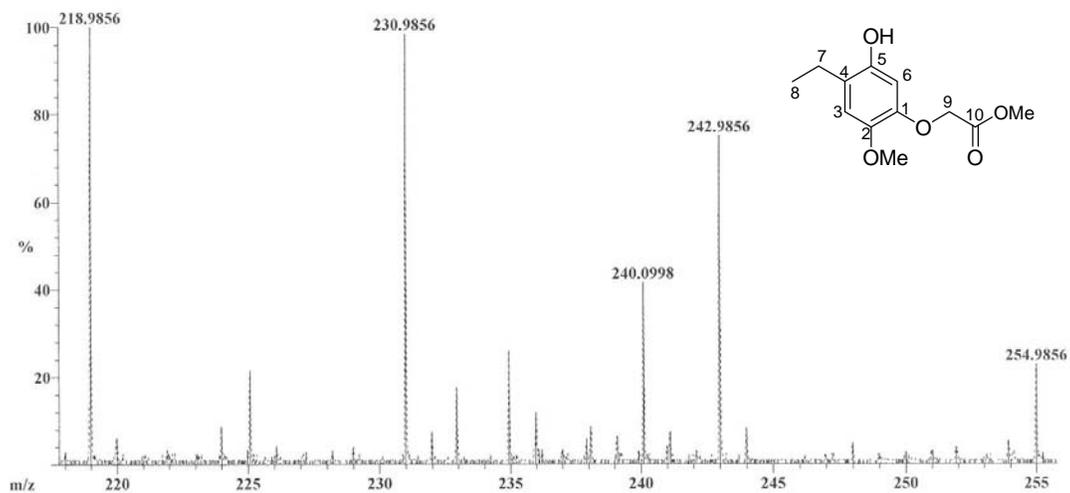
Espectro de RMN de ^{13}C de **8a** (126 MHz, CDCl_3)



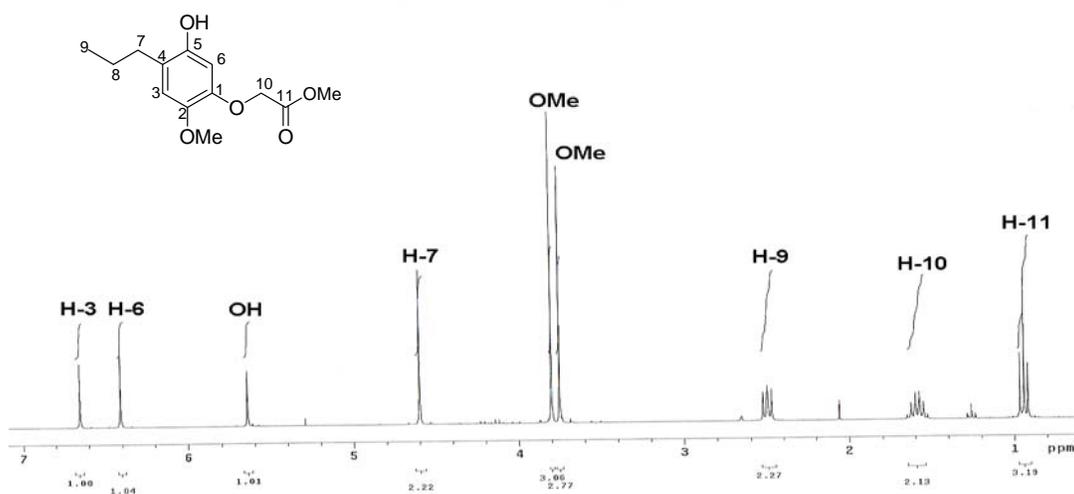
Espectro de IR de **8a** (KBr)



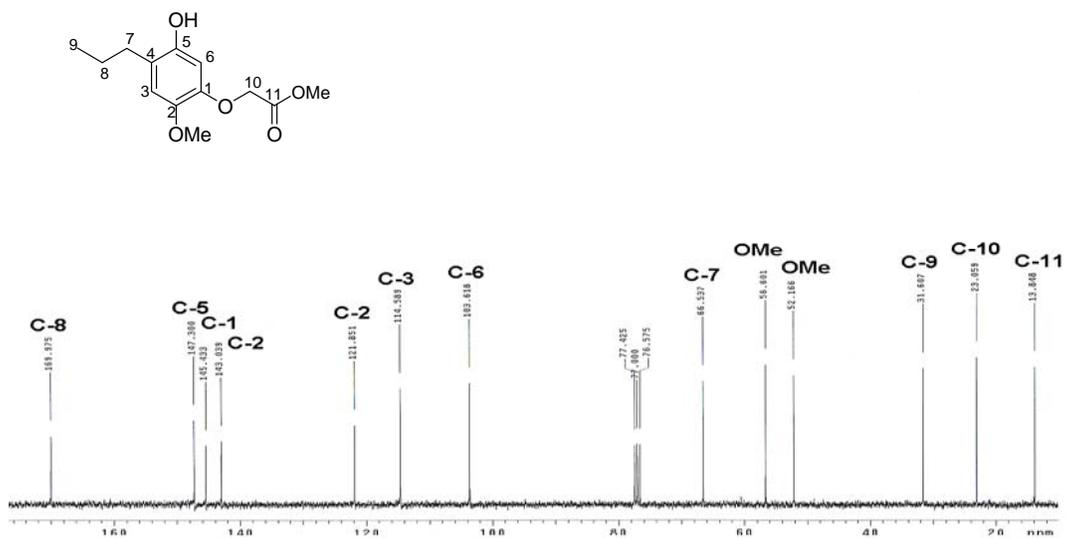
Espectro de EM por inserción indirecta de **8a** (70 eV).



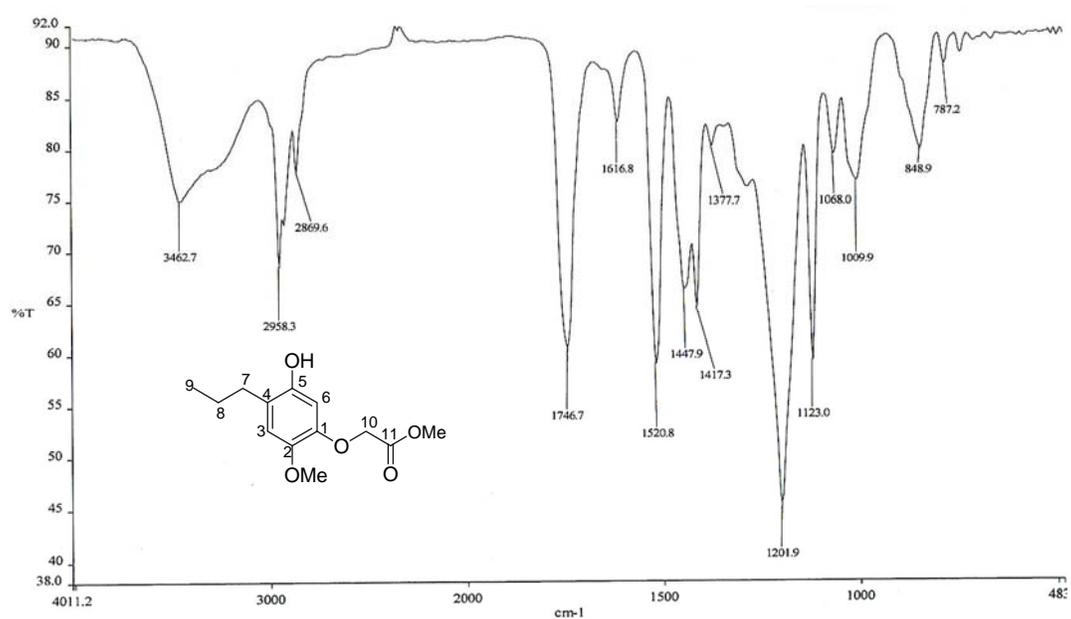
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **8a** (eV).



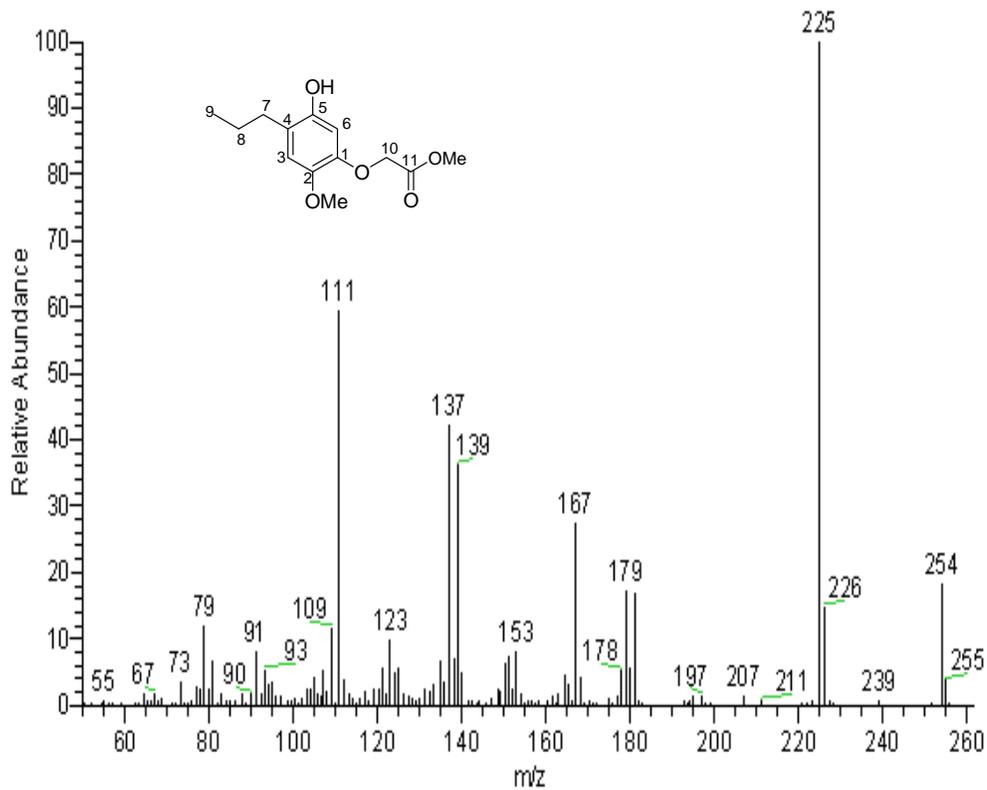
Espectro de RMN de ¹H de **8b** (300 MHz, CDCl₃).



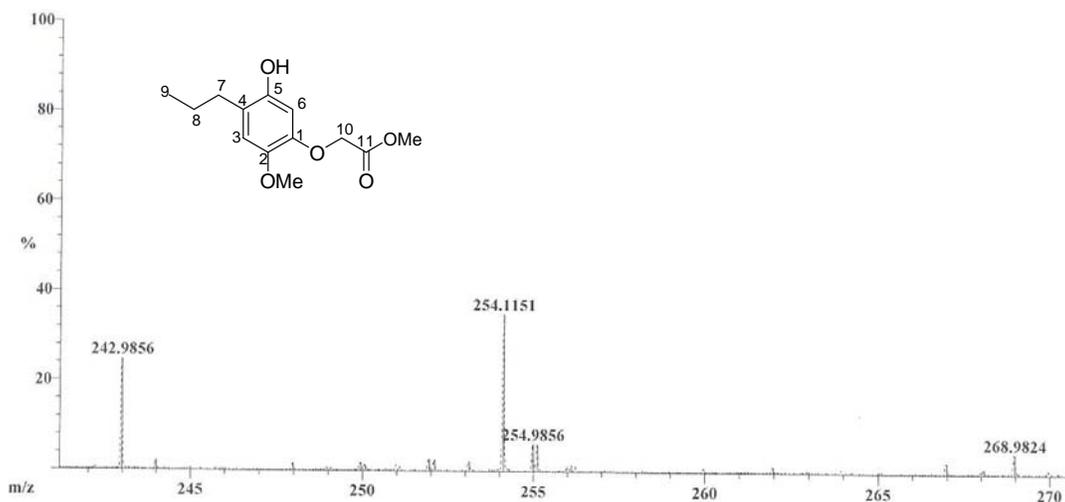
Espectro de RMN de ^{13}C de **8b** (75.4 MHz, CDCl_3).



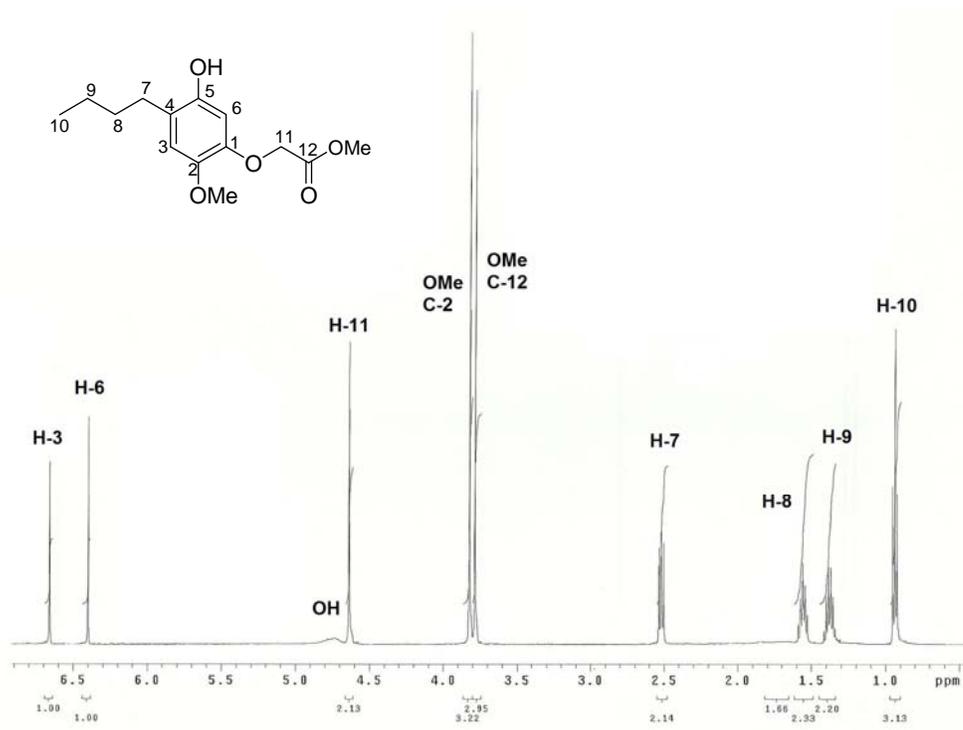
Espectro de IR de **8b** (KBr).



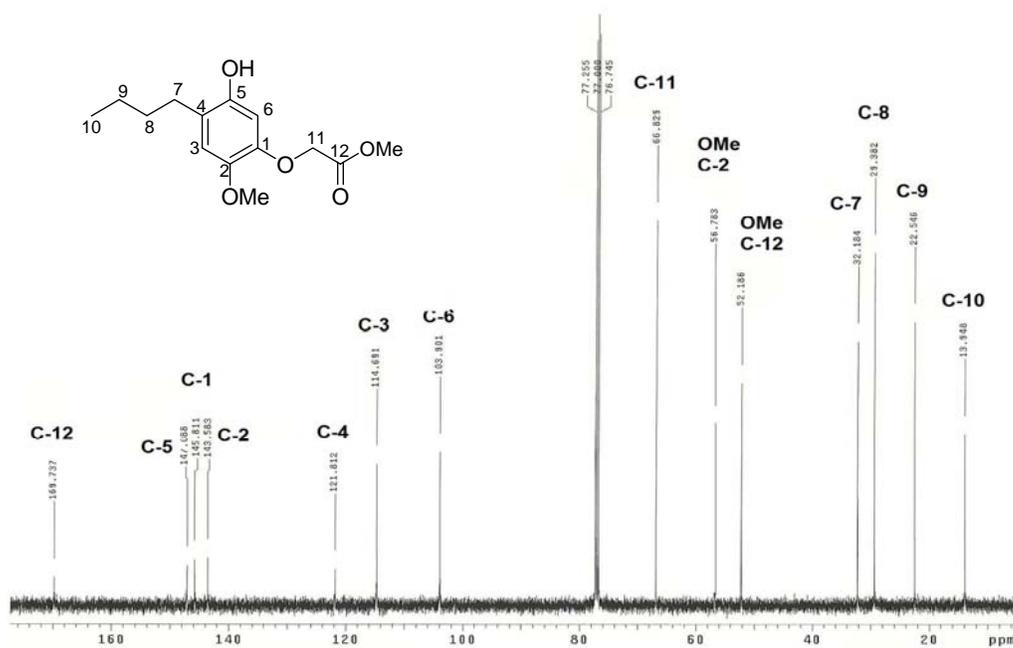
Espectro de EM de inserción indirecta de **8b** (70 eV).



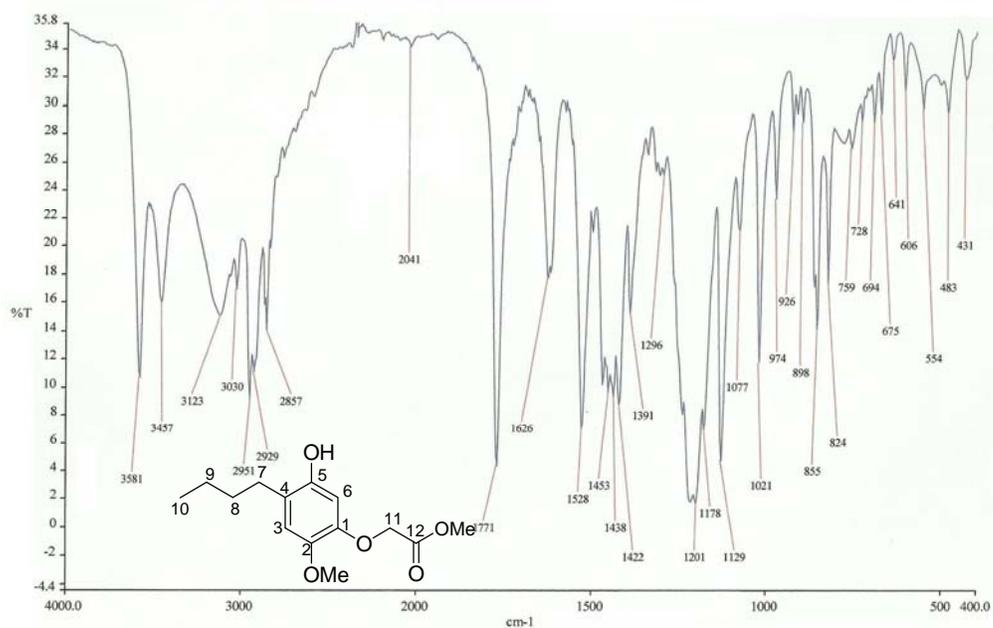
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **8b** (eV).



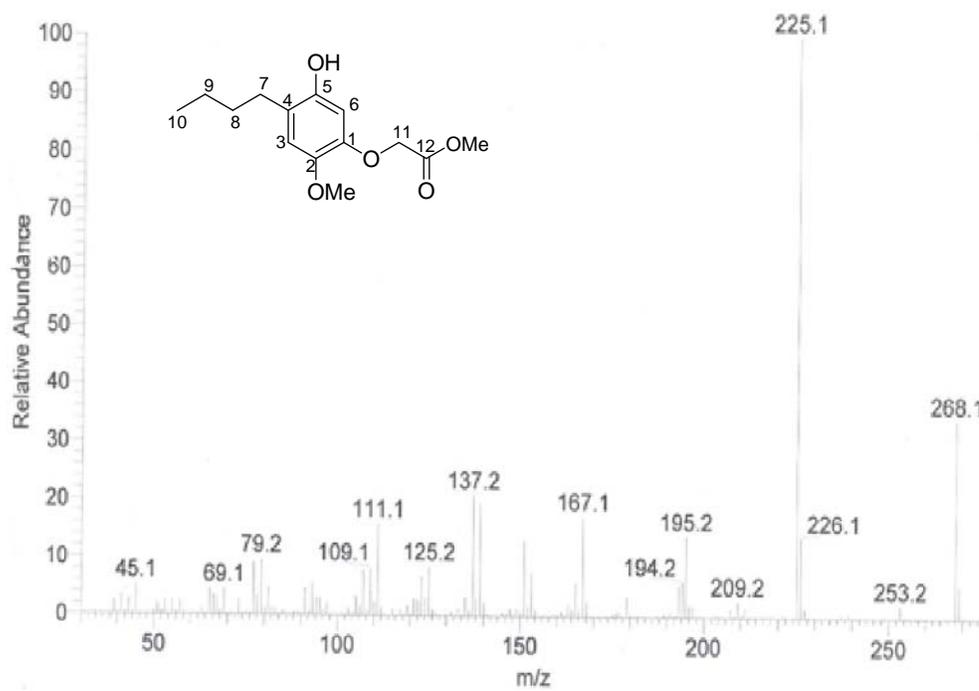
Espectro de RMN de ^1H de **8c** (500 MHz, CDCl_3)



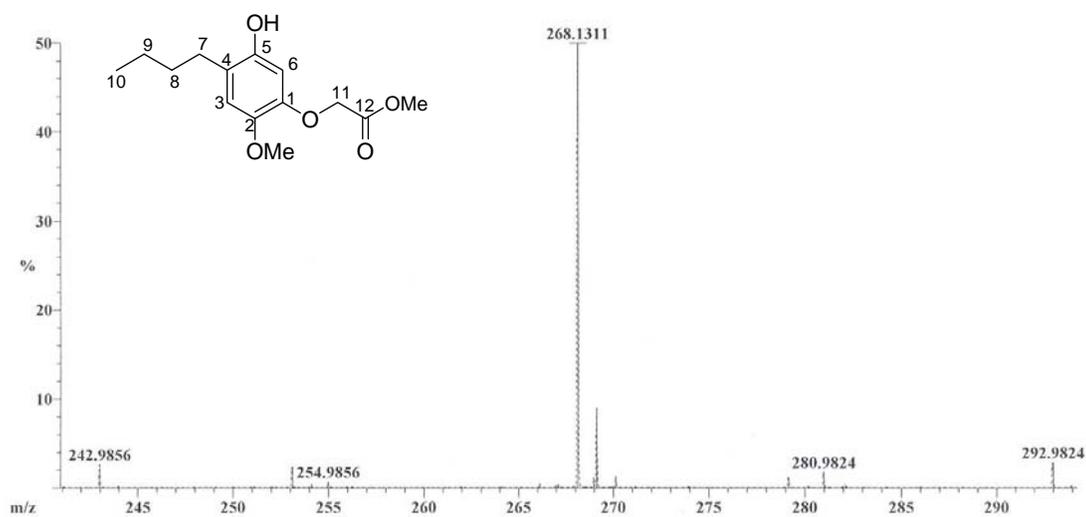
Espectro de RMN de ^{13}C de **8c** (126 MHz, CDCl_3)



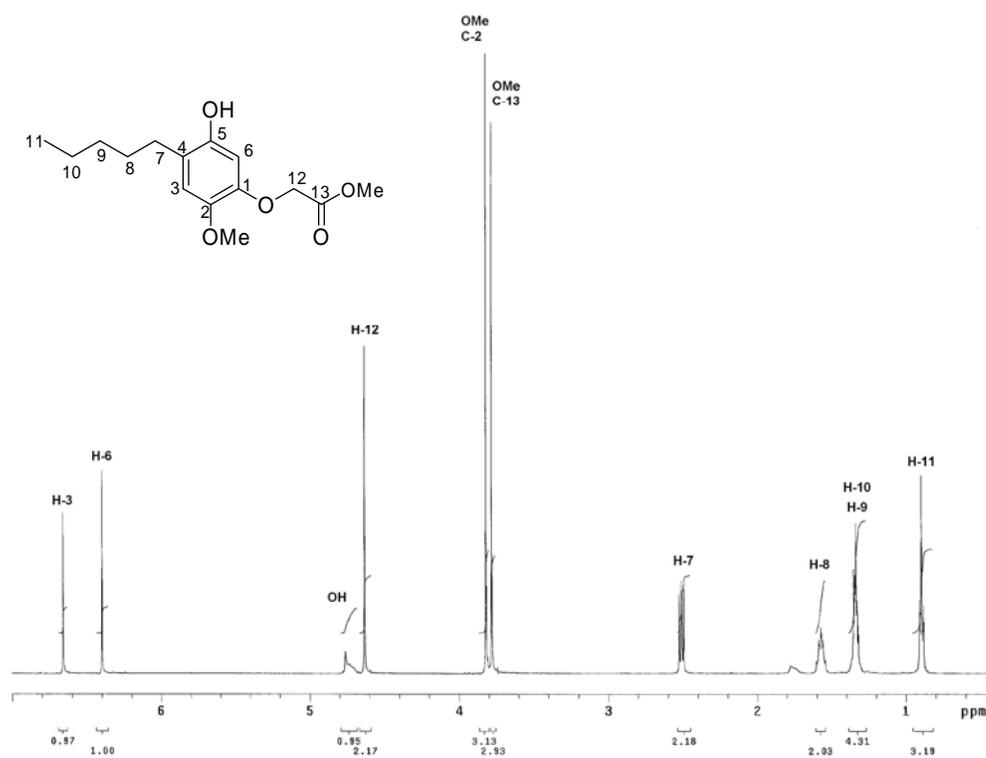
Espectro de IR de **8c** (KBr)



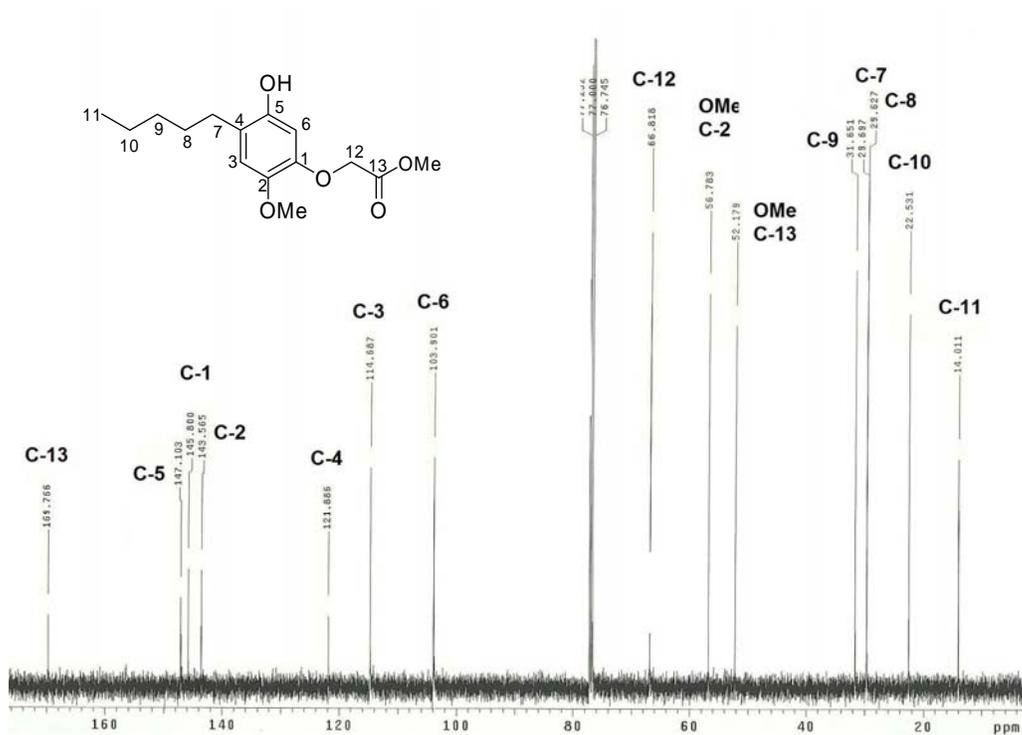
Espectro de EM por inserción indirecta de **8c** (70 eV).



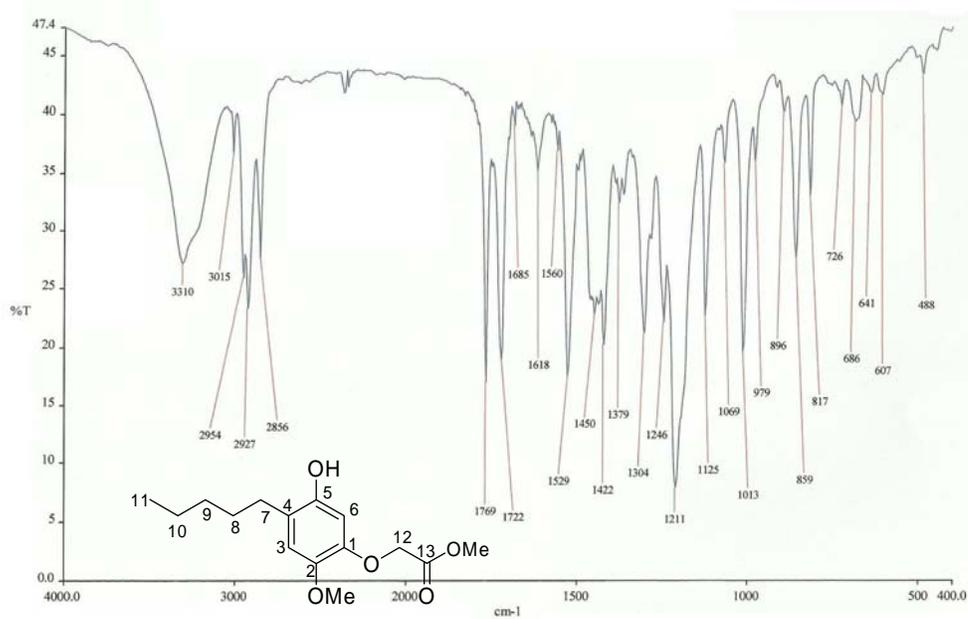
Espectro de EMAR por inserción indirecta de **8c** (eV).



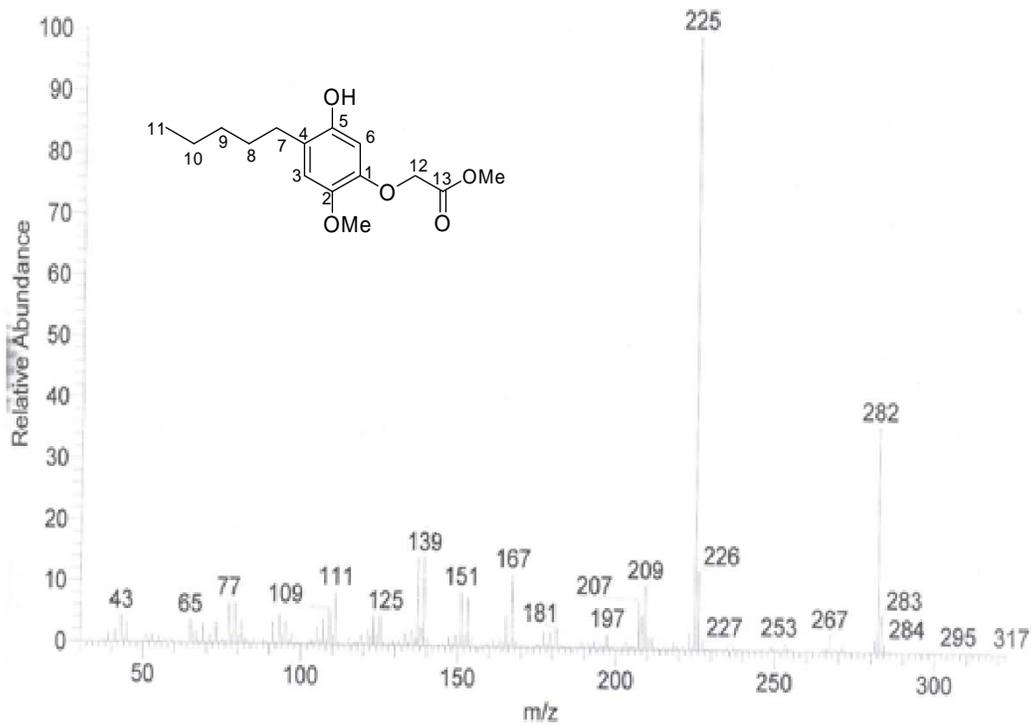
Espectro de RMN de ¹H de **8d** (500 MHz, CDCl₃).



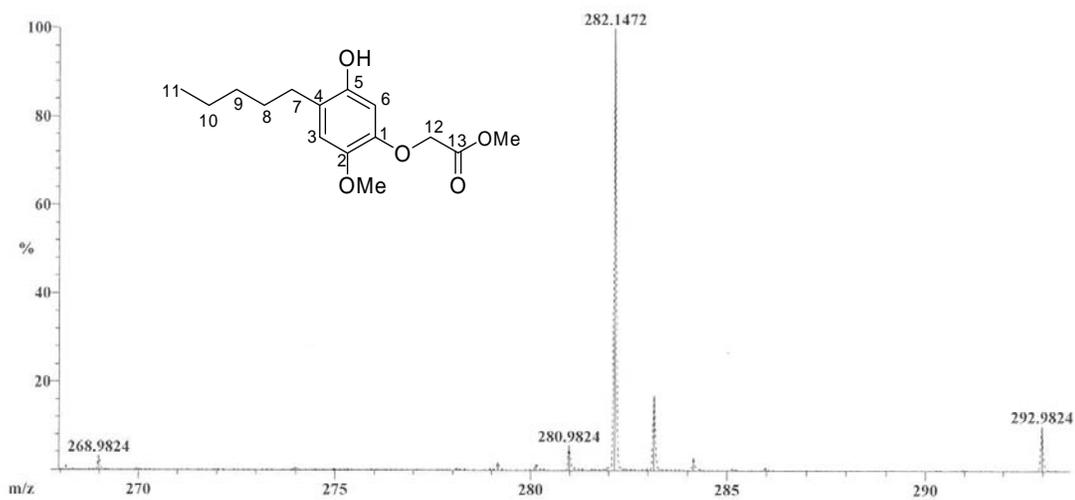
Espectro de RMN de ^{13}C de **8d** (126 MHz, CDCl_3).



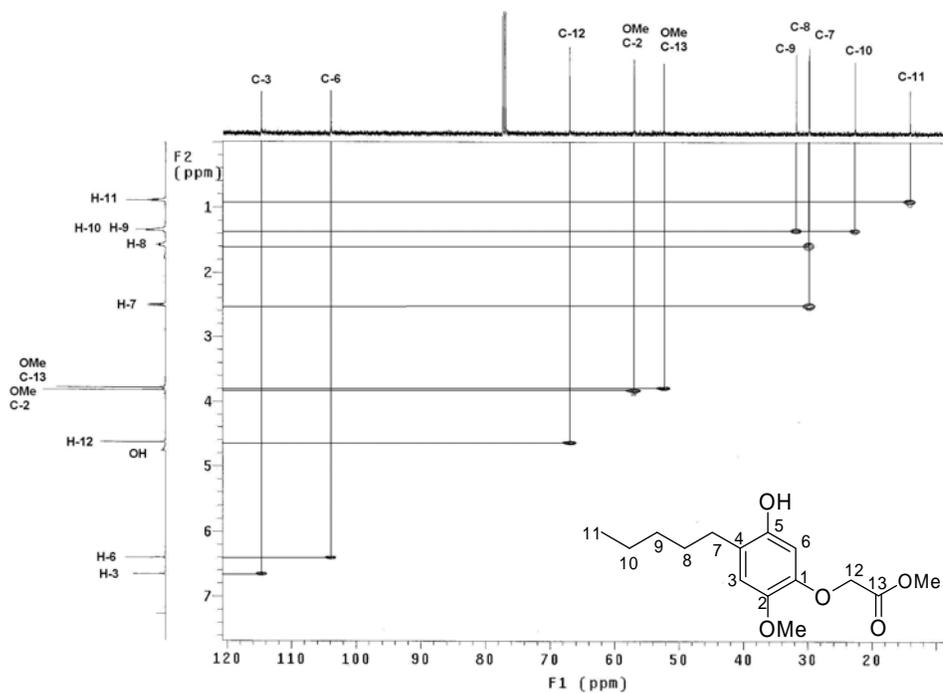
Espectro de **8d** (KBr)



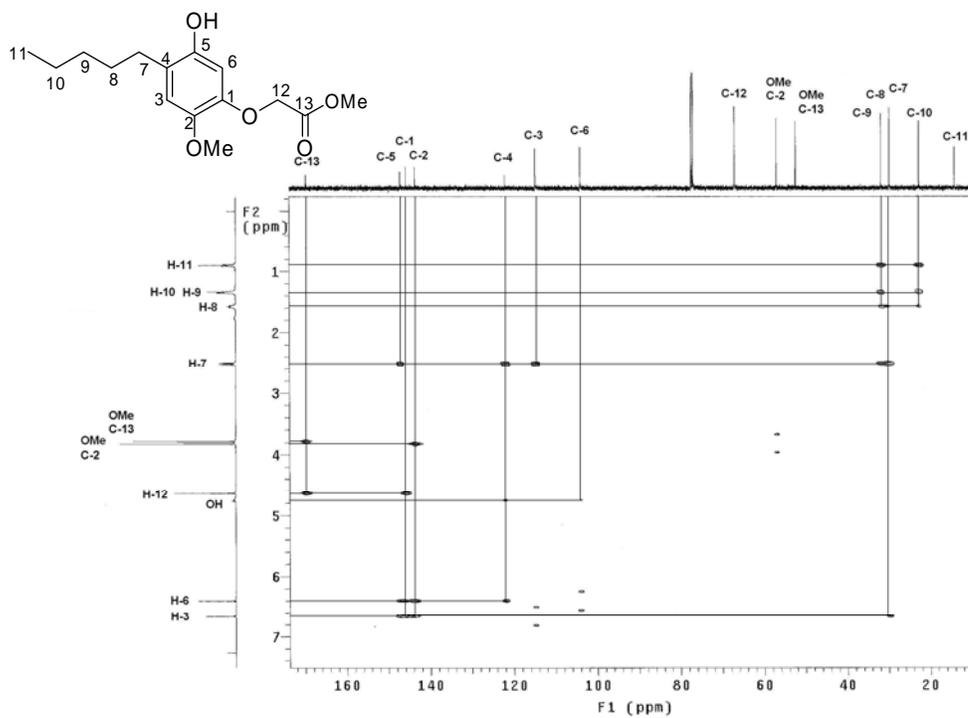
Espectro de EM por inserción indirecta de **8d** (70 eV).



Espectro de EMAR por inserción indirecta de **8d** (eV).



Espectro de HMQC de **8d**.



Espectro de HMBC de **8d**.